

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公表特許公報 (A)

(11) 特許出願公表番号

特表2000-506138

(P2000-506138A)

(43) 公表日 平成12年5月23日 (2000.5.23)

(51) Int.Cl. ⁷	識別記号	F I	テーマコード* (参考)
C 0 7 D 217/14		C 0 7 D 217/14	
A 6 1 P 25/04		A 6 1 K 31/00	6 2 6
A 6 1 K 31/47		31/47	
38/00		C 0 7 D 217/26	
C 0 7 D 217/26		401/06	
審査請求 未請求 予備審査請求 有 (全 65 頁) 最終頁に続く			

(21) 出願番号	特願平9-530865	(71) 出願人	アストラ・アクチエボラーク スウェーデン国エス-151 85 セーデル テイエ (番地なし)
(86) (22) 出願日	平成9年2月25日 (1997.2.25)	(72) 発明者	デイマイオウ, ジョン カナダ国ケベック エイチ1イー 4エル 9. ラヴアル, ピエールブランシエスト リート12404
(85) 翻訳文提出日	平成10年8月27日 (1998.8.27)	(72) 発明者	ワング, ウーイー カナダ国ケベック エイチ4アール 1エ ム3. サンローラン, フレネツト2297
(86) 国際出願番号	P C T / S E 9 7 / 0 0 3 1 5	(74) 代理人	弁理士 高木 千嘉 (外1名)
(87) 国際公開番号	W O 9 7 / 3 1 9 4 0		
(87) 国際公開日	平成9年9月4日 (1997.9.4)		
(31) 優先権主張番号	9 6 0 0 7 6 9 - 5		
(32) 優先日	平成8年2月28日 (1996.2.28)		
(33) 優先権主張国	スウェーデン (S E)		
		最終頁に続く	

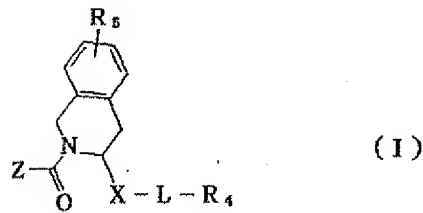
(54) 【発明の名称】 鎮痛薬として有用なイソキノリン

(57) 【要約】

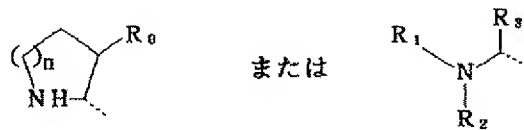
本発明は鎮痛剤として作用し得る化合物に関する。より
特定のには、本発明の鎮痛性化合物はオピオイド受容体
と結合し得るペプチド様化合物である。

【特許請求の範囲】

1. 一般式(I)



式中、Zは



ここでnは1または2であり、そしてR₆はC₆₋₁₂アリールまたはC₇₋₁₈アラルキルであり、

R₁は水素、-NH-C₁₋₆アルキル、C₁₋₆アルキル、C₆₋₁₂アリール、C₇₋₁₈アラルキル、アルギニルおよびR₉NHC(=NH)- (ここでR₉は水素、C₆₋₁₂アリール、C₇₋₁₈アラルキルまたはC₁₋₆アルキルである)からなる基から選択され、

R₂は水素、C₁₋₆アルキルまたはOHであり、

R₃はC₆₋₁₂アリールまたはC₆₋₁₈アラルキルであり、

R₄はC₆₋₁₂アリール、C₇₋₁₈アラルキルまたはC₁₋₁₂アルキルであり、

R₅はC₁₋₆アルキル、水素、OH、ハロゲン、SH、NO₂、NH₂、-NH-C₁₋₆アルキル、NH₂C(=NH)-、NH₂C(=NH)-NH-、-COOR₁₁ (ここでR₁₁は水素またはC₁₋₆アルキルである)であり、

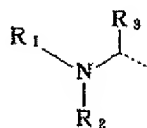
Xは-CH₂NHC(O)-、-CH₂NHC(O)O-、-C(O)NH-または-CH₂NH-であり、そして

Lは環式基、C₁₋₆アルキル、OR₁₂ (ここでR₁₂は水素またはC₁₋₆アル

キルである)、SR₁₃ (ここでR₁₃は水素またはC₁₋₆アルキルである)、-NHC(O)R₁₄ (ここでR₁₄はC₆₋₁₂アリール、C₇₋₁₈アラルキルまたはC₁₋₆アルキルである)、-OC(O)R₁₅ (ここでR₁₅は水素、C₆₋₁₂アリール、C₇₋₁₈アラルキルまたはC₁₋₆アルキ

ルである)、 $-NHR_5$ (ここで R_5 は水素、 C_{6-12} アリールまたは C_{1-6} アルキルである)、および NR_6R_7 (ここで R_6 および R_7 の各々は独立に水素または C_{1-6} アルキルである) からなる基から選択される少なくとも一つの置換基で置換されていても良い C_{1-12} アルキル鎖であるものとする、

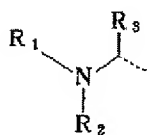
但し、 R_5 が水素で、Zが



で、Xが $-C(O)NH-$ または $-CH_2NH-$ であるとき、Lは環式基、 C_{1-6} アルキル、 OR_1 (ここで R_1 は水素または C_{1-6} アルキルである)、 SR_2 (ここで R_2 は水素または C_{1-6} アルキルである)、 $-NHC(O)R_3$ (ここで R_3 は C_{6-12} アリール、 C_{7-18} アラルキルまたは C_{1-6} アルキルである)、 $-OC(O)R_4$ (ここで R_4 は水素、 C_{6-12} アリール、 C_{7-18} アラルキルまたは C_{1-6} アルキルである)、 $-NHR_5$ (ここで R_5 は水素、 C_{6-12} アリールまたは C_{1-6} アルキルである)、および NR_6R_7 (ここで R_6 および R_7 の各々は独立に水素または C_{1-6} アルキルである) からなる基から選択される少なくとも一つの置換基で置換された C_{1-12} アルキル鎖である

の鎮痛性化合物。

2. Zが



ここで R_1 、 R_2 および R_3 は請求項1で定義した通りである、

である請求項1記載の鎮痛性化合物。

3. R_1 が水素、 $NH_2C(=NH)-$ または C_{1-6} アルキルであり、

R_2 が素または $-CH_3$ であり、

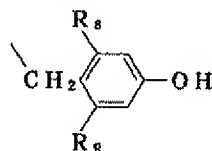
R_3 が $-CH_2-C_6H_4R_8R_9-$ または $-CH_2-HOC_6HR_8R_9$ (ここで R_8 および R_9 の各々は独立に $-CH_3$ または水素である) からなる基から好ましく選択される請求項1または2

記載の鎮痛性化合物。

4. R_1 が水素、 NH_2 、 $\text{C}(\text{NH})$ または $-\text{CH}_3$ であり、

R_2 が水素であり、

R_3 が



ここで、 R_8 および R_9 のそれぞれが独立に $-\text{CH}_3$ または水素である、

である請求項3記載の鎮痛性化合物。

5. R_8 および R_9 が CH_3 である請求項4記載の鎮痛性化合物。

6. Xが $-\text{C}(\text{O})\text{NH}$ または $-\text{CH}_2\text{NH}$ である請求項1ないし請求項5のいずれかに記載の鎮痛性化合物。

7. Xが $-\text{C}(\text{O})\text{NH}$ である請求項1ないし請求項5のいずれかに記載の鎮痛性化合物。

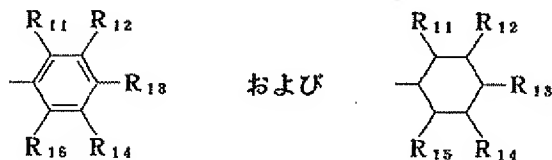
8. Lが $-(\text{CH}_2)_{1-3}-\text{CHR}_{10}-(\text{CH}_2)_{1-3}-$ (ここで R_{10} はOHまたは NH_2 である)である請求項1ないし請求項5のいずれかに記載の鎮痛性化合物。

9. Lが $-(\text{CH}_2)-\text{CHR}_{10}-(\text{CH}_2)-$ (ここで R_{10} はOHまたは NH_2 である)である請求項1ないし請求項5のいずれかに記載の鎮痛性化合物。

10. Lが $-(\text{CH}_2)-\text{CHOH}-(\text{CH}_2)-$ である請求項1ないし請求項5のいずれかに

記載の鎮痛性化合物。

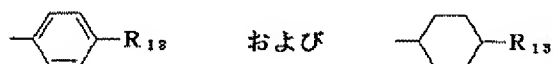
11. R_4 が C_{1-12} アルキル、



ここで R_{11} 、 R_{12} 、 R_{13} 、 R_{14} および R_{15} の各々は独立に CH_3 、水素、ハロゲン、OH、SH、 NH_2 または NO_2 である、

からなる基から選択される請求項1ないし請求項10のいずれかに記載の鎮痛性化合物。

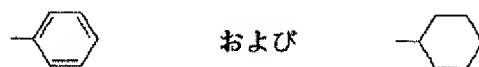
12. R_4 が $-\text{CH}_3$ 、 $-\text{C}(\text{CH}_3)_3$ 、 $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ 、



ここで R_3 は上記に定義した通りである、

からなる基から選択される請求項1ないし請求項10のいずれかに記載の鎮痛性化合物。

13. R_4 が、



からなる基から選択される請求項1ないし請求項10のいずれかに記載の鎮痛性化合物。

14. 2-R-(2-アミノ-3-(4-ヒドロキシ-2,6-ジメチルフェニル)-プロピオニル)-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-3-S-カルボン酸(2-ヒドロキシ-3-フェニルプロピル)アミド トリフルオロ酢酸塩(ラセミ混合物)化合物1、

2-R-(2-アミノ-3-(4-ヒドロキシ-2,6-ジメチルフェ

ニル)-プロピオニル)-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-3-S-カルボン酸(2-ヒドロキシ-3-フェニルプロピル)アミド トリフルオロ酢酸塩(早い異性体)化合物1A、

2-R-(2-アミノ-3-(4-ヒドロキシ-2,6-ジメチルフェニル)-プロピオニル)-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-3-S-カルボン酸(2-ヒドロキシ-3-フェニルプロピル)アミド トリフルオロ酢酸塩(遅い異性体)化合物1B、

2-S-(2-アミノ-3-(4-ヒドロキシ-2,6-ジメチルフェニル)-プロピオニル)-7-ヒドロキシ-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-3-S-カルボン酸(2-ヒドロキシ-3-フェニルプロピル)アミド トリフ

ルオロ酢酸塩（ラセミ混合物）化合物2、

2-(2-グアニジノ-3-(4-ヒドロキシ-2,6-ジメチルフェニル)-
プロピオニル)-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-3-S-カルボン酸（
2-R-ヒドロキシ-3-フェニルプロピル）-アミドトリフルオロ酢酸塩
（ラセミ混合物）化合物3、

2-(2-グアニジノ-3-(4-ヒドロキシ-2,6-ジメチルフェニル)-
プロピオニル)-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-3-S-カルボン
酸（2-R-ヒドロキシ-3-フェニルプロピル）-アミドトリフルオロ酢
酸塩（早い異性体）化合物3A、

2-(2-グアニジノ-3-(4-ヒドロキシ-2,6-ジメチルフェニル)-
プロピオニル)-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-3-S-カルボン
酸（2-R-ヒドロキシ-3-フェニルプロピル）-アミドトリフルオロ酢
酸塩（遅い異性体）化合物3B、

2-S-(2-アミノ-3-(4-ヒドロキシ-2,6-ジメチルフェニル)-
プロピオニル)-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-3-

S-カルボン酸（2-ヒドロキシ-3-フェニルプロピル）アミドトリフルオ
ロ酢酸塩（ラセミ混合物）化合物4、

2-S-(2-アミノ-3-(4-ヒドロキシ-2,6-ジメチルフェニル)-
プロピオニル)-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-3-S-カルボン
酸（2-ヒドロキシ-3-フェニルプロピル）アミドトリフルオロ酢酸塩（早
い異性体）化合物4A、

2-S-(2-アミノ-3-(4-ヒドロキシ-2,6-ジメチルフェニル)-
プロピオニル)-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-3-S-カルボン
酸（2-ヒドロキシ-3-フェニルプロピル）アミドトリフルオロ酢酸塩（遅
い異性体）化合物4B、

S-2-(2-アミノ-3-(ヒドロキシフェニル)-S-1,2,3,4-テト
ラヒドロイソキノリン-カルボン酸（R-2-ヒドロキシ-3-フェニルプロ
ピル）-アミド塩酸塩（ラセミ混合物）化合物8、

S-2-(2-アミノ-3-(ヒドロキシ-フェニル))-S-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-カルボン酸(R-2-ヒドロキシ-3-フェニル-プロピル)-アミド塩酸塩(遅い異性体)化合物8A、

2-S-アミノ-3-(4-ヒドロキシ-フェニル)-1-{3-(R-2-ヒドロキシ-3-フェニル-プロピルアミノ)-メチル}-S-3,4-ジヒドロ-1H-イソキノリン-2-イル|プロパン-1-オンジトリフルオロ酢酸塩(早い異性体)化合物9A、

2-(チロシル)-3-S-(D-フェニルアラナミドメチル)-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン塩酸塩 化合物10A、

2-(チロシル)-3-S-フェニルアラナミドメチル)-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン塩酸塩 化合物11A、

2-チロシル-3-S-チロサミドメチル-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン塩酸塩 化合物12A、

2-チロシル-3-ベンゾキシカルボキサミドメチル-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン塩酸塩 化合物13A、

trans-2-(3-(4-ヒドロキシ-フェニル)-ピロリジン-2-カルボニル-S-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-3-カルボン酸(R-2-ヒドロキシ-3-フェニル-プロピル)アミドトリフルオロ酢酸塩 化合物14、

trans-2-(3-(4-ヒドロキシ-フェニル)-ピロリジン-2-カルボニル-S-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-3-カルボン酸(R-2-ヒドロキシ-3-フェニル-プロピル)アミドトリフルオロ酢酸塩(早い異性体)化合物14A、

trans-2-(3-(4-ヒドロキシ-フェニル)-ピロリジン-2-カルボニル-S-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-3-カルボン酸(R-2-ヒドロキシ-3-フェニル-プロピル)アミドトリフルオロ酢酸塩(遅い異性体)化合物14B

およびこれらの医薬的に許容される誘導体からなる群から選択される鎮痛性化合物。

15. 2-R-(2-アミノ-3-(4-ヒドロキシ-2,6-ジメチルフェニル)-プロピオニル)-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-3-S-カルボン酸(2-ヒドロキシ-3-フェニルプロピル)アミドトリフルオロ酢酸塩(遅い異性体)化合物1B、

2-S-(2-アミノ-3-(4-ヒドロキシ-2,6-ジメチルフェニル)-プロピオニル)-7-ヒドロキシ1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-3-S-カルボン酸(2-ヒドロキシ-3-フェニルプロピル)アミドトリフルオロ酢酸塩(ラセミ混合物)化合物2、

2-(2-グアニジノ-3-(4-ヒドロキシ-2,6-ジメチルフェニル)-プロピオニル)-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-3-S-カルボン酸(2-R-ヒドロキシ-3-フェニルプロピル)-アミドジトリフルオロ酢酸塩(早い異性体)化合物3A、

2-(2-グアニジノ-3-(4-ヒドロキシ-2,6-ジメチルフェニル)-プロピオニル)-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-3-S-カルボン酸(2-R-ヒドロキシ-3-フェニルプロピル)-アミドジトリフルオロ酢酸塩(遅い異性体)化合物3B、

2-S-(2-アミノ-3-(4-ヒドロキシ-2,6-ジメチルフェニル)-プロピオニル)-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-3-S-カルボン酸(2-ヒドロキシ-3-フェニルプロピル)アミドトリフルオロ酢酸塩(早い異性体)化合物4A、

2-S-(2-アミノ-3-(4-ヒドロキシ-2,6-ジメチルフェニル)-プロピオニル)-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-3-S-カルボン酸(2-ヒドロキシ-3-フェニルプロピル)アミドトリフルオロ酢酸塩(遅い異性体)化合物4B

およびこれらの医薬的に許容される誘導体からなる群から選択される鎮痛性化合物。

16. 2-(2-グアニジノ-3-(4-ヒドロキシ-2,6-ジメチルフェニル)-プロピオニル)-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-3-S-カルボン

酸(2-R-ヒドロキシ-3-フェニルプロピル)-アミドトリフルオロ酢酸塩(早い異性体)化合物3A

およびこれらの医薬的に許容される誘導体である鎮痛性化合物。

17. 疼痛の治療用の請求項1ないし請求項16のいずれかに記載の鎮痛性化合物からなる医薬的に許容される組成物。

18. 疼痛の治療用の末梢系鎮痛剤を製造するために、Lが環式基、 C_{1-6} アルキル、 OR_{31} (ここで R_{31} は水素または C_{1-6} アルキルである)、 SR_{32} (ここで R_{32} は水素または C_{1-6} アルキルである)、 $-NHC(O)R_{33}$ (ここで R_{33} は C_{6-12} アリール、 C_{7-18} アラルキルまたは C_{1-6} アルキルである)、 $-OC(O)R_{34}$ (ここで R_{34} は水素、 C_{6-12} アリール、 C_{7-18} アラルキルまたは C_{1-6} アルキルである)、 $-NHR_{35}$ (ここで R_{35} は水素、 C_{6-12} アリールまたは C_{1-6} アルキルである)、および NR_6R_7 (ここで R_6 および R_7 の各々は独立に水素または C_{1-6} アルキルである)からなる基から選択される少なくとも一の置換基で置換されていても良い C_{1-12} アルキル鎖である請求項1に記載された鎮痛性化合物の使用。

19. 鎮痛性化合物が、2-(2-アミノ-3-(4-ヒドロキシ-2,6-ジメチルフェニル)-プロピオニル)-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-3-S-カルボン酸(3-フェニルプロピル)アミドトリフルオロ酢酸塩(ラセミ混合物)化合物5、

2-(2-アミノ-3-(4-ヒドロキシ-2,6-ジメチルフェニル)-プロピオニル)-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-3-S-カルボン酸(3-フェニルプロピル)アミドトリフルオロ酢酸塩(早い異性体)化合物5A、

2-(2-アミノ-3-(4-ヒドロキシ-2,6-ジメチルフェニル)-プロピオニル)-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-3-カルボン酸(3-フェニルプロピル)アミドトリフルオロ酢酸塩 化合物5B、

2-(2-アミノ-3-(4-ヒドロキシ-2,6-ジメチルフェニル)-プロピオニル)-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-3-S-カルボン酸(3-フェニルプロピル)アミドトリフルオロ酢酸塩(ラセ

ミ混合物) 化合物 6、

2-(2-アミノ-3-(4-ヒドロキシ-2,6-ジメチル-フェニル)-プロピオニル)-1,2,3,4-テトラヒドロ-イソキノリン-3-S-カルボン酸 (3-フェニル-プロピル) アミドトリフルオロ酢酸塩 (早い異性体) 化合物 6 A、

2-(2-アミノ-3-(4-ヒドロキシ-2,6-ジメチル-フェニル)-プロピオニル)-1,2,3,4-テトラヒドロ-イソキノリン-3-S-カルボン酸 (3-フェニル-プロピル) アミドトリフルオロ酢酸塩 (遅い異性体) 化合物 6 B、

2-(2-アミノ-3-(4-ヒドロキシ-2,6-ジメチル-フェニル)-プロピオニル)-1,2,3,4-テトラヒドロ-イソキノリン-3-S-カルボン酸 (2-フルオロ- (4-フェニル-エチル) アミドトリフルオロ酢酸塩 (ラセミ混合物) 化合物 7、

2-(2-アミノ-3-(4-ヒドロキシ-2,6-ジメチル-フェニル)-プロピオニル)-1,2,3,4-テトラヒドロ-イソキノリン-3-S-カルボン酸 (2-フルオロ- (4-フェニル-エチル) アミドトリフルオロ酢酸塩 (早い異性体) 化合物 7 A、

2-(2-アミノ-3-(4-ヒドロキシ-2,6-ジメチル-フェニル)-プロピオニル)-1,2,3,4-テトラヒドロ-イソキノリン-3-S-カルボン酸 (2-フルオロ- (4-フェニル-エチル) アミドトリフルオロ酢酸塩 (遅い異性体) 化合物 7 B

およびこれらの医薬的に許容される誘導体からなる群から選択される請求項18に記載された使用。

20. 鎮痛性化合物が、2-(2-アミノ-3-(4-ヒドロキシ-2,6-ジメチル-フェニル)-プロピオニル)-1,2,3,4-テトラヒドロ-イソキノリン-3-S-カルボン酸 (3-フェニル-プロピル) アミドトリフルオロ酢酸塩 (早い異性体) 化合物 5 A、

2-(2-アミノ-3-(4-ヒドロキシ-2,6-ジメチル-フェニル)-プロピオニル)-1,2,3,4-テトラヒドロ-イソキノリン-3-S-カルボン酸 (3-フェニル-プロピル) アミドトリフルオロ酢酸塩 (早い異性体) 化合物 5 A、

2-(2-アミノ-3-(4-ヒドロキシ-2,6-ジメチル-フェニル)-プロピオニル)-1,2,3,4-テトラヒドロ-イソキノリン-3-S-カルボン酸 (3-フェニル-プロピル) アミドトリフルオロ酢酸塩 化合物 5 B、

2-(2-アミノ-3-(4-ヒドロキシ-2,6-ジメチルフェニル)-プロピオニル)-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-3-S-カルボン酸(2-フルオロ-(4-フェニルエチル)アミドトリフルオロ酢酸塩(早い異性体)化合物7A

およびこれらの医薬的に許容される誘導体からなる群から選択される請求項18記載された使用。

【発明の詳細な説明】

鎮痛薬として有用なイソキノリン

発明の分野

本発明は、鎮痛薬として作用し得る化合物に関する。

発明の背景

哺乳動物および両生動物起源の多くの内因性ペプチドは特異的なオピオイド受容体に結合し、古典的な麻薬性オピエートに類似した鎮痛性の応答を引き出す。多くの異なるタイプのオピオイド受容体は高等動物に同時に存在することが示されている。例えば、W. Martin et al., J. Pharmacol. Exp. Ther., 197, p.517 (1975)およびJ. Lord et al., Nature(London), 257, p.495 (1977)を参照のこと。三つの異なるタイプのオピオイド受容体が確認されている。第一番目の μ はエンケファリン様ペプチドに対して分化している親和力を示す。第二番目の δ はモルヒネおよび他の多環式のアルカロイドに対して高められた選択性を示す。第三番目の κ は上記のリガンドのそれぞれの基に対して等しい親和力とダイノルフィンに対して優先的な親和力を示す。一般に、 μ 受容体は鎮痛作用に強く影響していると思われる。 δ および κ 受容体がまた痛覚消失を仲介するものであろうが、 δ 受容体は行動に関する作用を処理していると思われる。

それぞれのオピオイド受容体は、あるオピエートと結合されたときに、その受容体のタイプに独特の、ある特異的な生物学的な応答を引き起こす。あるオピエートが一以上の受容体を活性化すると、それぞれの受容体に対する生物学的な応答が影響を受け、それにより副作用が生じる。あるオピエートが特異的かつ選択的でなければいけなく、このオピエートの投与により、増大された副作用が生じる機会がより増加する。

先行技術では、オピエート、オピオイドペプチドおよびそれらの類似体

は、それらが結合するその受容体の型または複数の受容体の型に対して、特異性および選択性を示すことができないかまたはある限定された特異性および選択性を示した。

鎮痛性オピオイド作用の基体の部位は中枢神経系(CNS)である。通常の麻薬性

鎮痛薬は普通全く疎水性であり、脳血液関門のような脂質膜を透過するには極めてよく適している。この物理的な性質によって、鎮痛薬は脳内の中樞神経系内でオピオイド受容体と結合する傾向がある。しかしながら、それらは必ずしも同質のサブタイプの受容体と結合しない。この結合は医学的に望ましくない副作用を引起こす。

オピエートは重篤で潜在的には致命的な副作用を生じさせる。呼吸機能低下、耐容性、身体的な依存性および突発性禁断症候のような副作用は中樞神経系の受容体と非選択的な相互作用により引起こされる。K. Budd, In International Encyclopedia of Pharmacology and Therapeutics; N.E. Williams and H. Wilkinson, Eds., Pergamon:(Oxford), 112, p.51 (1983) を参照のこと。従って、末梢神経系のオピオイド受容体を通して、主として作用するオピオイド鎮痛薬は、中樞神経系に影響するオピオイド鎮痛薬に関連した副作用とは類似の望ましくない副作用を生じるとは予期されないだろう。

現在まで、末梢の鎮痛作用を及ぼすことが知られた二、三の薬剤の一つは非ステロイド性の抗炎症剤、例えばアスピリン、イブプロフェンおよびケトロラックである。これらの剤はオピオイド受容体と相互作用しないが、シクロオキシゲナーゼを阻害し、プロスタグランジン合成を弱めることが知られている。これらの弱い鎮痛剤は中樞神経系で仲介された副作用を有しないが、他の副作用、例えば胃腸管の潰瘍を引起こし得る。

従って、末梢神経系に実質作用し、望まない副作用を発生から実質妨げ

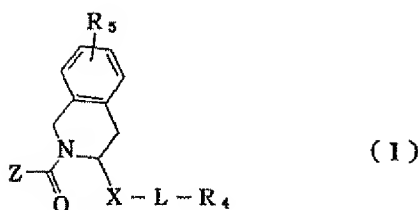
ることにより従来のオピエートの欠点を克服し得るオピオイド鎮痛薬に対する要望が存在する。

従って、末梢神経系に作用するが、従来の末梢系に作用する鎮痛剤に関連した望ましくない副作用を実質回避したオピオイド様ペプチドを提供することが必要とされる。

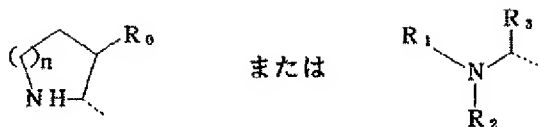
また経口投与することができるオピオイド鎮痛薬が望まれている。

発明の要約

本発明は一般式(I)



式中、Zは



ここでnは1または2であり、そしてR₀はC₆₋₁₂アリールまたはC₇₋₁₈アラルキルであり、

R₁は水素、-NH-C₁₋₆アルキル、C₂₋₆アルキル、C₆₋₁₂アリール、C₇₋₁₈アラルキル、アルギニルおよびR₃₀NHC(=NH)-(ここでR₃₀は水素、C₆₋₁₂アリール、C₇₋₁₈アラルキルまたはC₁₋₆アルキルである)からなる基から選択され、

R₂は水素、C₁₋₆アルキルまたはOHであり、

R₃はC₆₋₁₂アリールまたはC₆₋₁₈アラルキルであり、

R₄はC₆₋₁₂アリール、C₇₋₁₈アラルキルまたはC₁₋₁₂アルキルであり、

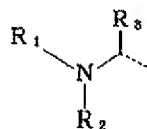
R₅はC₂₋₆アルキル、水素、OH、ハロゲン、SH、NO₂、NH₂、-NH-C₁₋₆アルキル、NH₂C(=NH)-、NH₂C(=NH)-NH-、-COOR₃₁ (ここでR₃₁は水素またはC₁₋₆アルキルである)であり、

Xは-CH₂NHC(O)-、-CH₂NHC(O)O-、-C(O)NH-または-CH₂NH-であり、

Lは環式基、C₁₋₆アルキル、OR₃₂ (ここでR₃₂は水素またはC₁₋₆アルキルである)、SR₃₂ (ここでR₃₂は水素またはC₁₋₆アルキルである)、-NHC(O)R₃₃ (ここでR₃₃はC₆₋₁₂アリール、C₇₋₁₈アラルキルまたはC₁₋₆アルキルである)、-OC(O)R₃₄ (ここでR₃₄は水素、C₆₋₁₂アリール、C₇₋₁₈アラルキルまたはC₁₋₆アルキルである)、-NHR₃₅ (ここでR₃₅は水素、C₆₋₁₂アリールまたはC₁₋₆アルキルである)、およびNR₆R₇ (ここでR₆およびR₇の各々は独立に水素またはC₁₋₆アルキルである)

からなる基から選択される少なくとも一つの置換基で置換されていても良い C_{1-12} アルキル鎖であるものとする、

但し、 R_3 が水素で、Zが



で、Xが $-C(O)NH-$ または $-CH_2NH-$ であるとき、Lは環式基、 C_{1-6} アルキル、 OR_{31} (ここで R_{31} は水素または C_{1-6} アルキルである)、 SR_{32} (ここで R_{32} は水素または C_{1-6} アルキルである)、 $-NHC(O)R_{33}$ (ここで R_{33} は C_{6-12} アリール、 C_{7-18} アラルキルまたは C_{1-6} アルキルである)、 $-OC(O)R_{34}$ (ここで R_{34} は水素、 C_{6-12} アリール、 C_{7-18} アラルキルまたは C_{1-6} アルキルである)、 $-NHR_{35}$ (ここで R_{35} は水素、 C_{6-12} アリールまたは C_{1-6} アルキルである)、および NR_6R_7 (ここで R_6 および R_7 の各々は独立に水素または C_{1-6} アルキルである)からなる基から選択される少なくとも一つの置換基で置換された

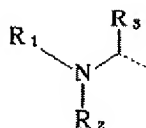
C_{1-12} アルキル鎖である。

本発明はまた、疼痛の治療のためのこれらの化合物からなる医薬的に許容される組成物を提供する。

本発明はさらに、疼痛の治療のための末梢系の鎮痛剤を製造するために、式(I) (式中、Lは環式基、 C_{1-6} アルキル、 OR_{31} (ここで R_{31} は水素または C_{1-6} アルキルである)、 SR_{32} (ここで R_{32} は水素または C_{1-6} アルキルである)、 $-NHC(O)R_{33}$ (ここで R_{33} は C_{6-12} アリール、 C_{7-18} アラルキルまたは C_{1-6} アルキルである)、 $-OC(O)R_{34}$ (ここで R_{34} は水素、 C_{6-12} アリール、 C_{7-18} アラルキルまたは C_{1-6} アルキルである)、 $-NHR_{35}$ (ここで R_{35} は水素、 C_{6-12} アリールまたは C_{1-6} アルキルである)、および NR_6R_7 (ここで R_6 および R_7 の各々は独立に水素または C_{1-6} アルキルである)からなる基から選択される少なくとも一つの置換基で置換され得る C_{1-12} アルキル鎖である)の化合物を使用することについてのものである。

発明の詳細な説明

Zは好ましくは



であり、ここで R_1 、 R_2 および R_3 の各々は上記に定義した通りである。

R_1 は好ましくは水素、 $NH_2C(=NH)-$ または C_{1-6} アルキルである。

R_1 はより好ましくは水素、 $NH_2C(=NH)-$ または $-CH_3$ である。

R_1 は最も好ましくは水素である。

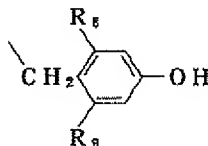
R_2 は好ましくは水素または $-CH_3$ である。

R_2 はより好ましくは水素である。

R_3 は好ましくは $-CH_2-C_6H_2R_8R_9-$ または $-CH_2-HOC_6HR_8R_9$ であり、ここで R_8

および R_9 の各々は独立に $-CH_3$ または水素である。

R_8 は最も好ましくは



であり、ここで R_8 および R_9 は上記に定義した通りである。

R_8 および R_9 は好ましくは CH_3 である。

Xは好ましくは $-C(O)NH-$ または $-CH_2NH-$ である。

Xはより好ましくは $-C(O)NH-$ である。

Lは好ましくは $-(CH_2)_{1-3}-CHR_{10}-(CH_2)_{1-3}-$ であり、ここで R_{10} はOHまたは NH_2 である。

Lはより好ましくは $-(CH_2)-CHR_{10}-(CH_2)-$ であり、ここで R_{10} はOHまたは NH_2 である。

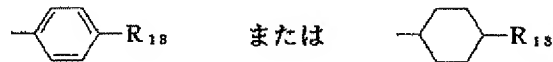
Lはより好ましくは $-(CH_2)-CHOH-(CH_2)-$ である。

R_4 は好ましくは C_{1-12} アルキル、



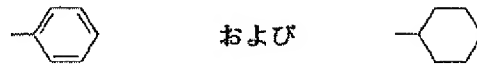
であり、ここで R_{11} 、 R_{12} 、 R_{13} 、 R_{14} および R_{15} は独立的に CH_3 、水素、ハロゲン、 OH 、 SH 、 NH_2 または NO_2 である。

R_2 はより好ましくは $-\text{CH}_3$ 、 $-\text{C}(\text{CH}_3)_3$ 、 $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ 、



であり、ここで R_{13} は上記に定義した通りである。

R_4 は最も好ましくは



からなる基から選択される。

本発明の化合物は好ましくは

2-R-(2-アミノ-3-(4-ヒドロキシ-2,6-ジメチルフェニル)-プロピオニル)-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-3-S-カルボン酸(2-ヒドロキシ-3-フェニルプロピル)アミド トリフルオロ酢酸塩(ラセミ混合物) 化合物1、

2-R-(2-アミノ-3-(4-ヒドロキシ-2,6-ジメチルフェニル)-プロピオニル)-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-3-S-カルボン酸(2-ヒドロキシ-3-フェニルプロピル)アミド トリフルオロ酢酸塩(早い異性体) 化合物1A、

2-R-(2-アミノ-3-(4-ヒドロキシ-2,6-ジメチルフェニル)-プロピオニル)-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-3-S-カルボン酸(2-ヒドロキシ-3-フェニルプロピル)アミド トリフルオロ酢酸塩(遅い異性体) 化合物1B、

2-S-(2-アミノ-3-(4-ヒドロキシ-2,6-ジメチルフェニル)-

プロピオニル) - 7-ヒドロキシ-1,2,3,4-テトラヒドロ-イソキノリン-3-
-S-カルボン酸(2-ヒドロキシ-3-フェニル-プロピル)アミド トリフル
オロ酢酸塩(ラセミ混合物)化合物2、

2-(2-グアニジノ-3-(4-ヒドロキシ-2,6-ジメチル-フェニル)-
プロピオニル)-1,2,3,4-テトラヒドロ-イソキノリン-3-S-カルボン酸(2-
-R-ヒドロキシ-3-フェニル-プロピル)-アミドジトリフルオロ酢酸塩(
ラセミ混合物)化合物3、

2-(2-グアニジノ-3-(4-ヒドロキシ-2,6-ジメチル-フェニ

ル)-プロピオニル)-1,2,3,4-テトラヒドロ-イソキノリン-3-S-カルボ
ン酸(2-R-ヒドロキシ-3-フェニル-プロピル)-アミドジトリフルオロ
酢酸塩(早い異性体)化合物3A、

2-(2-グアニジノ-3-(4-ヒドロキシ-2,6-ジメチル-フェニル)-
プロピオニル)-1,2,3,4-テトラヒドロ-イソキノリン-3-S-カルボン酸(
2-R-ヒドロキシ-3-フェニル-プロピル)-アミドジトリフルオロ酢酸塩
(遅い異性体)化合物3B、

2-S-(2-アミノ-3-(4-ヒドロキシ-2,6-ジメチル-フェニル)-
プロピオニル)-1,2,3,4-テトラヒドロ-イソキノリン-3-S-カルボン酸(
2-ヒドロキシ-3-フェニル-プロピル)アミド トリフルオロ酢酸塩(ラセミ
混合物)化合物4、

2-S-(2-アミノ-3-(4-ヒドロキシ-2,6-ジメチル-フェニル)-
プロピオニル)-1,2,3,4-テトラヒドロ-イソキノリン-3-S-カルボン酸(
2-ヒドロキシ-3-フェニル-プロピル)アミド トリフルオロ酢酸塩(早い
異性体)化合物4A、

2-S-(2-アミノ-3-(4-ヒドロキシ-2,6-ジメチル-フェニル)-
プロピオニル)-1,2,3,4-テトラヒドロ-イソキノリン-3-S-カルボン酸(
2-ヒドロキシ-3-フェニル-プロピル)アミド トリフルオロ酢酸塩(遅い異
性体)化合物4B、

S-2-(2-アミノ-3-(ヒドロキシ-フェニル)-S-1,2,3,4-テトラ

ヒドロイソキノリン-カルボン酸 (R-2-ヒドロキシ-3-フェニル-プロピル)-アミド塩酸塩 (ラセミ混合物) 化合物 8、

S-2-(2-アミノ-3-(ヒドロキシ-フェニル))-S-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-カルボン酸 (R-2-ヒドロキシ-3-フェニル-プロピル)-アミド塩酸塩 (遅い異性体) 化合物 8A、

2-S-アミノ-3-(4-ヒドロキシ-フェニル)-1-{3-(R-2-ヒドロキシ-3-フェニル-プロピルアミノ)-メチル}-S-3,4-ジヒドロ-1H-イソキノリン-2-イル} プロパン-1-オンジトリフルオロ酢酸塩 (早い異性体) 化合物 9A、

2-(チロシル)-3S-(D-フェニルアラナミドメチル)-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン塩酸塩 化合物10A、

2-(チロシル)-3S-フェニルアラナミドメチル)-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン塩酸塩 化合物11A、

2-チロシル-3S-チロサミドメチル-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン塩酸塩 化合物12A、

2-チロシル-3-ベンゾキシカルボキサミドメチル-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン塩酸塩 化合物13A、

trans-2-(3-(4-ヒドロキシ-フェニル)-ピロリジン-2-カルボニル)-S-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-3-カルボン酸(R-2-ヒドロキシ-3-フェニル-プロピル)アミドトリフルオロ酢酸塩 化合物14、

trans-2-(3-(4-ヒドロキシ-フェニル)-ピロリジン-2-カルボニル)-S-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-3-カルボン酸(R-2-ヒドロキシ-3-フェニル-プロピル)アミドトリフルオロ酢酸塩 (早い異性体) 化合物14A、

trans-2-(3-(4-ヒドロキシ-フェニル)-ピロリジン-2-カルボニル)-S-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-3-カルボン酸(R-2-ヒドロキシ-3-フェニル-プロピル)アミドトリフルオロ酢酸塩 (遅い異性体) 化合物14B

およびこれらの医薬的に許容される誘導体からなる群から選択される。

本発明の化合物はより好ましくは、

2-R-(2-アミノ-3-(4-ヒドロキシ-2,6-ジメチルフェニル)-
プロピオニル)-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-3-S-カルボン酸
(2-ヒドロキシ-3-フェニルプロピル)アミドトリフルオロ酢酸塩(遅い
異性体)化合物1B、

2-S-(2-アミノ-3-(4-ヒドロキシ-2,6-ジメチルフェニル)-
プロピオニル)-7-ヒドロキシ1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-3-
S-カルボン酸(2-ヒドロキシ-3-フェニルプロピル)アミドトリフルオ
ロ酢酸塩(ラセミ混合物)化合物2、

2-(2-グアニジノ-3-(4-ヒドロキシ-2,6-ジメチルフェニル)-
プロピオニル)-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-3-S-カルボン酸
(2-R-ヒドロキシ-3-フェニルプロピル)-アミドジトリフルオロ酢酸
塩(早い異性体)化合物3A、

2-(2-グアニジノ-3-(4-ヒドロキシ-2,6-ジメチルフェニル)-
プロピオニル)-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-3-S-カルボン酸
(2-R-ヒドロキシ-3-フェニルプロピル)-アミドジトリフルオロ酢酸
塩(遅い異性体)化合物3B、

2-S-(2-アミノ-3-(4-ヒドロキシ-2,6-ジメチルフェニル)-
プロピオニル)-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-3-S-カルボン酸
(2-ヒドロキシ-3-フェニルプロピル)アミドトリフルオロ酢酸塩(早い
異性体)化合物4A、

2-S-(2-アミノ-3-(4-ヒドロキシ-2,6-ジメチルフェニル)-
プロピオニル)-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-3-S-カルボン酸
(2-ヒドロキシ-3-フェニルプロピル)アミドトリフルオロ酢酸塩(遅い
異性体)化合物4B

およびこれらの医薬的に許容される誘導体からなる群から選択される。

本発明の化合物は最も好ましくは、

2-(2-グアニジノ-3-(4-ヒドロキシ-2,6-ジメチルフェニル)-プロピオニル)-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-3-S-カルボン酸
(2-R-ヒドロキシ-3-フェニルプロピル)-アミドトリフルオロ酢酸
塩(早い異性体)化合物3A

およびこれらの医薬的に許容される誘導体である。

また、本発明の鎮痛剤化合物からなる医薬的に許容される組成物を疼痛の治療のために提供するものである。

本発明の更なる態様として、疼痛の治療用の末梢系の鎮痛剤を製造するために
(2-アミノ-3-(4-ヒドロキシ-2,6-ジメチルフェニル)-プロピオ
ニル)-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-3-S-カルボン酸(3-フェ
ニルプロピル)アミドトリフルオロ酢酸塩(ラセミ混合物)化合物5、

2-(2-アミノ-3-(4-ヒドロキシ-2,6-ジメチルフェニル)-プロ
ピオニル)-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-3-S-カルボン酸(3-
フェニルプロピル)アミドトリフルオロ酢酸塩(早い異性体)化合物5A、

2-(2-アミノ-3-(4-ヒドロキシ-2,6-ジメチルフェニル)-プロ
ピオニル)-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-3-カルボン酸(3-フェ
ニルプロピル)アミドトリフルオロ酢酸塩化合物5B、

2-(2-アミノ-3-(4-ヒドロキシ-2,6-ジメチルフェニル)-プロ
ピオニル)-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-3-S-カルボン酸(3-
フェニルプロピル)アミドトリフルオロ酢酸塩(ラセミ混

合物)化合物6、

2-(2-アミノ-3-(4-ヒドロキシ-2,6-ジメチルフェニル)-プロ
ピオニル)-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-3-S-カルボン酸(3-
フェニルプロピル)アミドトリフルオロ酢酸塩(早い異性体)化合物6A、

2-(2-アミノ-3-(4-ヒドロキシ-2,6-ジメチルフェニル)-プロ
ピオニル)-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-3-S-カルボン酸(3-
フェニルプロピル)アミドトリフルオロ酢酸塩(遅い異性体)化合物6B、

2-(2-アミノ-3-(4-ヒドロキシ-2,6-ジメチルフェニル)-プロピオニル)-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-3-S-カルボン酸(2-フルオロ-(4-フェニルエチル)アミドトリフルオロ酢酸塩(ラセミ混合物))化合物7、

2-(2-アミノ-3-(4-ヒドロキシ-2,6-ジメチルフェニル)-プロピオニル)-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-3-S-カルボン酸(2-フルオロ-(4-フェニルエチル)アミドトリフルオロ酢酸塩(早い異性体))化合物7A、

2-(2-アミノ-3-(4-ヒドロキシ-2,6-ジメチルフェニル)-プロピオニル)-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-3-S-カルボン酸(2-フルオロ-(4-フェニルエチル)アミドトリフルオロ酢酸塩(遅い異性体))化合物7B

およびこれらの医薬的に許容される誘導体からなる群から選択される鎮痛性の化合物を使用することを含む。

好ましい態様では、疼痛の治療用の末梢系の鎮痛剤を製造するために、

2-(2-アミノ-3-(4-ヒドロキシ-2,6-ジメチルフェニル)-

プロピオニル)-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-3-S-カルボン酸(3-フェニルプロピル)アミドトリフルオロ酢酸塩(早い異性体)化合物5

、
2-(2-アミノ-3-(4-ヒドロキシ-2,6-ジメチルフェニル)-プロピオニル)-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-3-カルボン酸(3-フェニルプロピル)アミドトリフルオロ酢酸塩化合物5B、

2-(2-アミノ-3-(4-ヒドロキシ-2,6-ジメチルフェニル)-プロピオニル)-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-3-S-カルボン酸(2-フルオロ-(4-フェニルエチル)アミドトリフルオロ酢酸塩(早い異性体))化合物7A

およびこれらの医薬的に許容される誘導体からなる群から選択される鎮痛性の化合物を使用することを含む。

医薬的に許容される誘導体とは、化合物(I)の医薬的に許容される塩、エステルまたはエステルの塩、または患者に投与したときに直接的にあるいは間接的に化合物(I)もしくはその活性代謝物またはそれらの残存化合物を提供することができるその他のいずれの化合物をも意味する。

式(I)の化合物は置換基の如何により、一またはそれ以上のキラル中心を含んでいてもよく、かくして多くの異なる異性体、光学異性体（すなわち、エナンチオマー）およびラセミ混合物を含むこれらの混合物の形態で存在していてもよいことは当業者によって容易に認識されることであろう。そして全ての前記の異性体、エナンチオマーおよびラセミ混合物を含むこれらの混合物は本発明の範囲内に包含される。

この明細書で使用される用語の「アルキル」は、(ハロゲン、ヒドロキシル、アミノまたは C_{6-20} アリールにより)置換され、または未置換の直鎖、分岐鎖または環式炭化水素基を表わし、該直鎖、分岐鎖または環式炭化水

素基は一またはそれ以上のヘテロ原子（例えば、酸素、窒素または硫黄）により中断されていてもよい。

用語「アルコキシ」は、アルキル基が酸素原子を通して隣接した元素と共有結合している、置換または未置換のアルキル基を表わす（例えば、メトキシおよびエトキシ）。

用語「アルコキシアルキル」は、アルキル基により隣接した基に結合したアルコキシ基を表わす（例えば、メトキシメチル）。

用語「アリール」は、置換されていてもよく、あるいは少なくとも一つのヘテロ原子（例えば、N、OまたはS）により中断されていてもよく、そして少なくとも一つのベンゼノイド型の環（例えば、フェニルおよびナフチル）を含んでいてもよい炭素環式基を表わす。

用語「アラールキル」は、アルキル基によりその隣接した原子に結合したアリール基を表わす（例えば、ベンジル）。

用語「アシル」は、-OH基の置換により、(ハロゲン(F、Cl、Br、I)、 C_{6-20} アリールまたは C_{1-6} アルキルにより)置換され、または未置換のカルボン酸から

誘導される基をいう。関連している酸のように、アシル基は（ハロゲン、 C_{1-5} アルコキシアルキル、ニトロまたは O_2 により）置換されているか、または未置換の脂肪族または芳香族であってもよく、そしてその分子の残りの部分の構造がたとえ何であれ、官能基の性質は本質的に同じままである（例えば、アセチル、プロピオニル、イソブタノイル、ピバロイル、ヘキサノイル、トリフルオロアセチル、クロロアセチルおよびシクロヘキサノイル）。

用語「環式基」は、少なくとも一つのヘテロ原子、例えばO、NまたはSにより中断された C_{3-12} シクロアルキルを意味する。環式基の例としては、限定はされないがピペラジン、モルホリンおよびチオモルホリンが挙げられる。

用語「アミノ保護基および酸素保護基」はペプチド合成の分野でよく知られている。該アミノ保護基および酸素保護基はT. W. Greene, Protective Groups In Organic Synthesis, (John Wiley & Sons, 2 edition 1991)に見出すことができる。特別な合成スキームに対して適切な保護基は、ペプチド化学の当業者によく知られているように、多くの要因、例えば他の反応性官能基の存在および除去するのに望ましい反応条件などによる。

用語「 ED_{50} 」は、PBQライジングアッセイ(writhing assays)に対して表1に示されているように、コントロールに比較して観察される苦悶の数で50%の減小を引起す薬物投与量として定義される。ホットプレートアッセイで用いられる用語「 ED_{50} 」は、コントロールと比較して応答潜伏期を2倍に増加することが要求される薬物投与量として定義され、平行線プロビット分析により測定された。

用語「 K_i 」は結合阻害定数である。

特記されていない場合には、本発明の鎮痛性化合物中にあるアミノ酸は天然のL-立体配置である。

この明細書を通して、異性体は、HPLC（高速液体クロマトグラフィー）で分析される時に、その保持時間により、遅いおよび早い異性体として普通同定される。この確認方法はペプチド化学の技術ではよく受入られており、例えば、1986年7月8日に発行された米国特許第4,599,325号を参照のこと。

用語「残基」は、アミノ酸に適用される時には、そのカルボキシル基のヒドロキシルを、そしてアミノ基の水素を除くことにより、その対応するアミノ酸から誘導される基を意味する。

一般式(I)に基づいた多数の化合物が製造され、オピオイド受容体リガンドとして評価され、そして鎮痛剤として系統的に作用する。これらの化合物はそれぞれの結合阻害定数と共に表1に挙げられている。

また、本発明は医薬組成物を提供する。適切な組成物は、医薬的に有効量の本発明の化合物またはそれらの医薬的に許容される塩、および医薬的に許容される担体またはアジュバントを有する。

また、本発明は動物、例えば、ヒトを含む哺乳類の疼痛の治療方法を提供する。この方法は、患者に医薬的に有効量の式(I)の化合物またはそれらの医薬的に許容される誘導体を投与する工程からなる。上記した医薬組成物もまた使用され得る。

次の実施例は本発明をより詳細に記載したものである。これらの実施例は単に説明する目的のものであり、本発明を何ら限定するものではない。

ペプチドのオピオイド活性は、*in vitro*で、モルモット回腸(GPI)縦走筋標本を用いて評価され、そしてそれらの非侵害活性は、*in vivo*で、齧歯類動物のPBQ誘導された苦悶モデル(末梢系の活性)とホットプレート試験(中枢系の活性)で測定される。

末梢系オピオイド拮抗薬N-メチルナロルフィンにより、およびライジング試験とホットプレート試験での活性の比較により非侵害拮抗薬は、鎮痛作用が末梢で支配的に媒介されることを示した。末梢系鎮痛薬は、ホットプレート試験での低い有効性と対をなしたライジング試験での高い有効性により示される。

マウスのPBQ(フェニルー*p*-ベンゾキノン)誘導されたライジングは中枢系と末梢系鎮痛薬の両方の評価である。実験プロトコルについては、参照により本明細書に加入するSigmund et al., Proc. Soc. Exp. Biol. Med., 95, p.729(1957)を参照のこと。中枢系鎮痛薬はマウスのホットプ

レート応答の阻害により測定される。実験プロトコルについては、参照により本明細書に加入するG. Woolfe and A. Macdonald, J. Pharmacol. Exp. Ther., 80, p.300(1944)を参照のこと。GPIおよびMVDアッセイ並びに、 μ および δ 受容体に対するオピオイド受容体結合親和力を測定するアッセイは、参照により本明細書に加入するSchiller, et al., Biophys. Res. Commun., 85, p.1322 (1975)に述べられている実験プロトコルにより測定される。

実施例 1

放射性リガンドバインディングアッセイ

A. 膜調整

体重350~450 gのオス、スプレーグドローレイ (Sprague-Dawley) ラットをCO₂を吸入させて犠牲にした。ラットを断頭し、小脳を除いた脳を除去し、氷冷された生理的食塩水に入れ、次いで氷冷50mMトリス緩衝液pH7.4(10ml/脳)中でホモジナイズした。膜を4℃で30分間、14000rpmで遠心分離した。ペレットを約6 ml/脳の氷冷50mMトリス緩衝液pH7.4に再懸濁し、使用するまで-78℃で貯蔵した。その脳のホモジネートの蛋白質定量は、購入した蛋白質分析キット(Bio-Rad)により行なった。

B. 放射性リガンド阻害

(³H)-DAMGOと(³H)-DAGLEを、それぞれ μ および δ 受容体に対する放射性リガンドとして用いた。放射性リガンド50 μ l、膜100 μ lおよび連続的に希釈された試験化合物を22℃で1時間インキュベートした。非特異的結合は、トレーサーと膜の存在下に500倍過剰の非標識リガンドを用いて測定した。遊離のリガンドを、(予め1%ポリエチレンイミン水溶液に浸しておいた)ワットマンGF/B紙を通しての濾過により、そしてブランデル (Brandel) セルハーベスターを用いて氷冷50mMトリスpH7.4で洗浄するこ

とにより結合から分離した。そのフィルターを乾燥し、そして、500mlシンチラント/ウェルの存在下、24穴マイクロプレートで放射活性をカウントした。放射活性は、ワラック (Wallac) 1450マイクロベータカウンターを用いて測定した。

種々の化合物に対するKi'sはChengとPrusoffの式によりIC₅₀から決定した。パ

インディングアッセイの結果は表1に要約される。

μ 受容体上のペプチド化合物の活性は、Schiller et al., Biophys. Res. Commun., 85, p.1322 (1975) に記載された方法により、モルモット回腸(GPI)アッセイ(縦走筋標本)を用いて測定した。活性結果は表1に要約される。

C. ライジングアッセイ

この試験は体重18~22gのCD #1オスのマウスで行なった。マウスの重量を測り、印を付けた。マウスに腹腔内経路により0.02%フェニルキノンを0.3ml/体重20gで注射した。注射後の15分間に現れる捻転をカウントした。皮下経路により、化合物(または媒体、または標準)の投与後、5、20または60分の間隔で、フェニルキノンを注射した。

0.02%フェニルキノンは次の方法で調整した。20mgのフェニルキノンを5mlの90%エタノール(シグマ社製、試薬、アルコール)に溶解した。溶解したフェニルキノンを、予め加熱し(沸騰はさせない)、絶えず振盪している95mlの蒸留水に徐々に加えた。フェニルキノンは使用前2時間置いておき、その間常に光からは保護しておいた。試験のために毎日新しい溶液を調製した。

アッセイの結果は表1に以下要約される。

表 1

化合物 番 号	k_1^{μ} (nM)	k_1^{δ} (nM)	k_1^{ϵ} (nM)	ED ₅₀ (mg/kg)	
				IC ₅₀ (nM)	PBQ
				GPI	ライジング
3	2.03±0.37	0.56±0.09	276.6±13.6		
3B	0.5		164.3±17.5	7.3(2)	
3A	2.94±0.73		952±122		3.8
4B	0.7±0.27	0.1±0.02	20.6±0.5	13.8	16.6
6A	0.11±0.02	0.84±0.08	49.6±8.7	5.1(1)	2.4

実施例 2

37℃におけるラット全血(RWB)中のおよび37℃における腎臓ブラッシュボーダー

プロテアーゼ (KBBP) 中の本発明の化合物の *in vitro* 安定性

a) 37℃におけるRWB中の *in vitro* 安定性

方法

- ・化合物を水または10%メチルスルホキシド(DMSO)/水にはじめ溶解し、10mg/mlの貯蔵液を作った。
- ・貯蔵液を15mlの新たに集められたラット全血に加え、37℃でインキュベートした。
- ・ブランクをラット全血に化合物を加えることなく調整した。
- ・その後、一部の試料（アリコート）を特定の時間間隔でとり、遠心分離し、上清のフラクションをアセトニトリルで、またはアセトニトリルと10%酢酸の溶液で抽出した。
- ・溶媒を蒸発により除去した。生じた残留物をHPLCにより分析した。
- ・結果を表2に示す。

表 2

37℃におけるラット全血(RWB)中の本発明化合物の
in vitro 安定性

化合物

番 号	抽出効率%	RWB中の代謝物	RWB中の半減期	相関係数(r)
4B	66.7% ± 4.13 (n=4)	検出せず	>319分	0.5580
4A	93.3% ± 0.87 (n=6)	検出せず	>126分	0.6738
5B	88.0% ± 0.4 (n=5)	検出せず	>20時間	0.1066
5A	97.4% ± 2.7 (n=5)	検出せず	>24時間	0.0409

b) 37℃におけるKBBP中の *in vitro* 安定性

方法

- ・ 1.0mgの化合物を 1 ml PBS pH7.4に溶解し、そして500ULのプロテアーゼ (1.14mgの蛋白質/ml) を加えた。
- ・ はじめのアリコートをとおり、そして2分間沸騰水浴にそのサンプルをいれることにより、反応をすぐに止めた (他の時間間隔は5、15、30、60、120、1440分であった)。
- ・ 化合物なしのブランクサンプルもまた調整した。
- ・ アリコートサンプルを0.45ミクロンフィルターで濾過し、生じたサンプルをHPLCにより分析した。
- ・ 結果を表3に示す。

表 3

37℃におけるKBBP中の *in vitro* 安定性

化合物

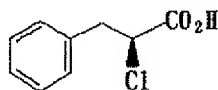
番 号	KBBP中の代謝物	KBBP中の半減期	相関係数(r)
4B	検出せず	>24時間	0.0153
4A	24時間後に1 検出(6%)	>24時間	0.0486
5B	検出せず	>24時間	0.0777
5A	検出せず	>24時間	0.0017

実施例 3

2-R-(2-アミノ-3-(4-ヒドロキシ-2,6-ジメチルフェニル)-プロピオニル)-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-3-S-カルボン酸 (2-ヒドロキシ-3-フェニルプロピル) アミドトリフルオロ酢酸塩 (ラセミ混合物) 化合物1の合成

ステップ1

S-2-クロロ-3-フェニルプロピオン酸の合成



0℃に前もって冷却された15MLの水中の亜硝酸ナトリウム(3.34g、48.41mmol

を、氷／塩化ナトリウム浴で冷却された80MLの5 N塩酸に懸濁されたS-フェニルアラニン (5 g、30.27mmol) に滴下した。5時間後、その浴を外し、その反応は一晩放置しておいた。この混合物を激しく攪拌している間に、固体の炭酸ナトリウム (6.05 g) を注意深く少しずつ加えた。反応混合物をエーテルで3回抽出した。エーテル部分を合わせて、乾燥し、蒸発させた。残留物を減圧下に (5 mmHg)、蒸留して所望の生成物を油状物として得た (3.63 g、65%)。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ : 9-10(br, 1H), 7.31(m, 5H), 4.51(dd, 1H, $J=6.75$ Hz, $J=7.81$ Hz), 3.64(dd, 1H, $J=14.10$ Hz, $J=6.75$ Hz), 3.49(dd, 1H, $J=7.81$ Hz, $J=14.10$ Hz)

ステップ2

S-2-クロロ-3-フェニルプロパン-1-オール



エーテル (10ML) 中のS-2-クロロ-3-フェニルプロピオン酸 (3.63 g、19.66mmol) をエーテル (20ML) 中の水素化リチウムアルミニウム (0.82 g、21.63mmol) に0℃で加えた。15分後、水 (2 ML) を加えた。沈殿物を濾過した。濾液を蒸発した。残留物を120℃で低圧下に (5 mmHg) 蒸留して、所望の生成物を油状物として得た (2.13 g、64%)。

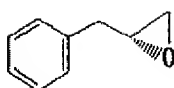
$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ : 7.30(m, 5H), 4.23(m, 1H), 3.81(m, 1H), 3.71(m, 1H), 3.61(dd, 1H, $J=14.42$ Hz, $J=6.93$ Hz), 3.08(1H, dd, $J=14.42$ Hz, $J=7.49$ Hz)

$^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3) δ : 136, 128, 127, 126, 65, 64, 40

$\text{IR}(\text{NaCl}$ フィルム) ν_{max} : 3382, 2931, 1497, 1455, 1078, 1045 cm^{-1}

ステップ3

R-2-ベンジルオキシラン



水 (10mL) 中の水酸化カリウム (4.45 g、79.24mmol) 溶液をCH₂Cl₂ (15mL) 中の S-2-クロロ-3-フェニルプロパン-1-オール (1.93g、11.32mmol) に 0℃で加えた。その溶液を室温で一晩攪拌した。有機層を分離し、MgSO₄で乾燥し、濾過し、そして蒸発させた。残留物を85℃、減圧

下に (5 mmHg)、蒸留して、所望の生成物を液体として得た (1.20 g、79%)。

¹H NMR (CDCl₃) δ: 7.30(m, 5H), 3.18(m, 1H), 2.95(dd, 1H), 2.84

(dd, 1H), 2.82(dd, 1H), 2.57(dd, 1H)

¹³C NMR (CDCl₃) δ: 134, 128, 127, 125, 52, 46, 38

IR (NaClフィルム) ν_{max}: 3029, 1497, 1455, 847, 818cm⁻¹

ステップ4

R-1-アミノ-3-フェニルプロパン-2-オールの合成



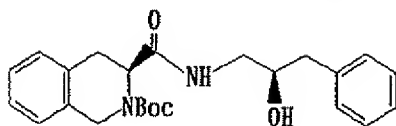
水酸化アンモニウム水溶液 (25%) (80mL) 中の R-2-ベンジルオキシラン (5.02 g、37.13mmol) を室温で72時間攪拌した。水を蒸発させた。残留物を140℃、減圧下に (5 mmHg)、蒸留して、所望の生成物を白色固体として得た (3.24 g、58%)。

¹H NMR (CDCl₃) δ: 7.30(m, 5H), 3.73(m, 1H), 2.78(m, 3H), 2.56

(dd, 1H)

ステップ5

S-3- (R-2-ヒドロキシ-3-フェニルプロピルカルバモイル) -3,4-ジヒドロ-1H-イソキノリン-2-カルボン酸tert-ブチルエステルの合成



ジクロロメタン (10mL) 中の S-3, 4-ジヒドロ-1H-イソキノリン-2, 3-ジカルボン酸 2-tert-ブチルエステル (0.50g, 1.8mmol) を、

0℃に冷却し (N₂雰囲気下)、トリエチルアミン (0.18g, 0.73mmol) を加え、次いでイソブチルクロロホルメート (0.25g, 1.8mmol) を加えた。反応混合物を1時間攪拌した。R-1-アミノ-3-フェニルプロパン-2-オール (0.27g, 1.8mmol) を加えた。反応混合物を室温まで暖め、さらに1時間攪拌した。混合物をジクロロメタンで希釈し、10% KHSO₄ 水溶液、飽和 NaHCO₃ 水溶液およびブラインで洗浄し、次いで MgSO₄ で乾燥し、濾過し、そして濃縮した。残留物を溶出液として酢酸エチルを用いたシリカゲルクロマトグラフィーに付して、所望の生成物を白色固体として得た (0.59g, 80%)。

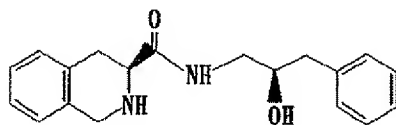
¹H NMR (CDCl₃) δ: 7.2(m, 9H), 4.8-4.5(br, 2H), 4.0(br, 1H),

3.80(br, 1H), 3.1(br, 4H), 2.5(br, 2H), 1.4-1.3(2 s, 9H)

LRMS: m/z MH⁺ 411.4, [C₂₄H₃₁N₂O₄]⁺ 理論値 411.5

ステップ 6

S-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-3-カルボン酸 (R-2-ヒドロキシ-3-フェニルプロピル)アミドの合成

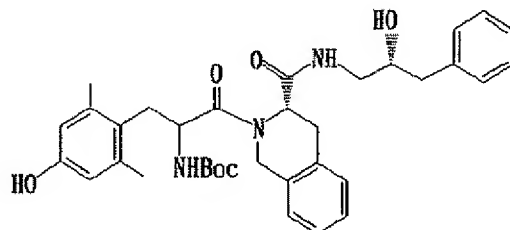


S-3-(R-2-ヒドロキシ-3-フェニルプロピルカルバモイル)-3,4-ジヒドロ-1H-イソキノリン-2-カルボン酸 tert-ブチルエステル (0.55g, 1.28mmol) を TFA/CH₂Cl₂ (1:1) (5 mL) に溶解した。その溶液を室温で1時間攪拌した。溶媒を蒸発させた。残留物を酢酸エチルに溶解し、飽和 NaHCO₃ 水溶液およびブラインで洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥し、そして蒸発させて、所望の生成物を白色固体として得た (0.325g, 83%)。

^1H NMR (アセトン) δ : 7.9(br, 1H), 7.25-7.08(m, 9H), 4.09(d, 1H),
4.04(d, 1H, $J=16.3$ Hz), 3.93(m, 1H), 3.66(dd, 1H, $J=4.8$ Hz, $J=$
10.26 Hz), 3.37(m, 1H), 3.27(m, 1H), 3.15(m, 1H), 2.89(dd, 1H, $J=$
10.5 Hz, $J=16.2$ Hz,), 2.75(m, 2H)

ステップ7

{2-(4-ヒドロキシ-2,6-ジメチルフェニル)-1-S-[3-R-(2-ヒドロキシ-3-フェニルプロピルカルバモイル)-3,4-ジヒドロ-1H-イソキノリン-2-カルボニル]-エチル}-カルバミン酸tert-ブチルエステルの合成

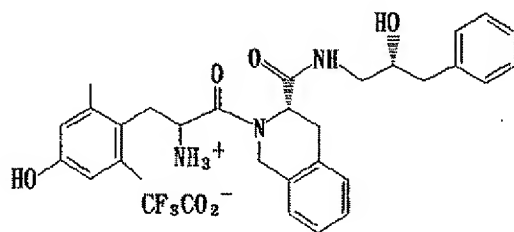


DMF (5 mL) 中の2-tert-ブトキシカルボニルアミノ-3-(4-ヒドロキシ-2,6-ジメチルフェニル)-プロピオン酸(0.54 g、1.75mmol)、S-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-3-カルボン酸[R-2-ヒドロキシ-3-フェニルプロピル]-アミド (0.62 g、1.75mmol) およびHOBt・H₂O (0.29 g、1.93mmol) の溶液に、0℃、窒素下でEDCI(0.37 g、1.93mmol)を加えた。室温で一晩攪拌後、反応混合物を酢酸エチルで希釈し、10% KHSO₄水溶液、飽和NaHCO₃水溶液およびブラインで洗浄し、次いでMgSO₄で乾燥し、濾過し、そして濃縮した。残留物を溶出液として酢酸エチル/ジクロロメタン (1 : 1) を用いたシリカゲルクロマトグラフィーに付して、所望の生成物として早いフラクションを (0.40 g、38%)、その異性体として遅いフラクションを (0.40 g、38%) 得た。

^1H NMR (アセトン)(一部) δ : 8.1(s, 1H), 7.63(br, 1H), 6.46(2 H),
2.18(s, 6H), 1.39(s, 9H)

ステップ8

2-R-(2-アミノ-3-(4-ヒドロキシ-2,6-ジメチルフェニル)-プロピオニル)-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-3-S-カルボン酸(2-ヒドロキシ-3-フェニルプロピル)アミドトリフルオロ酢酸塩(早い異性体)化合物1Aの合成



{2-(4-ヒドロキシ-2,6-ジメチルフェニル)-1-S-[3-R-(2-ヒドロキシ-3-フェニルプロピルカルバモイル)-3,4-ジヒドロ-1H-イソキノリン-2-カルボニル]-エチル}-カルバミン酸tert-ブチルエステル(0.40 g、0.66mmol)をTFA/CH₂Cl₂(1:1)(5 mL)に溶解した。その溶液を室温で1時間攪拌した。溶媒を蒸発させた。残留物をグラジエント条件下[水中、0.1%(w/v)トリフルオロ酢酸(TFA)/アセトニトリル中、0.1%(w/v)TFA(80/20~50/50、流速3 mL/min)、HPLCにより精製し、続いて減圧下で凍結乾燥して、所望の生成物を白色粉末として得た(0.29 g、71%)。

¹H NMR(メタノール) δ: 7.87(t, 1H), 7.2-7.1(m, 9 H), 6.79(d, 1H, J=7.2 Hz), 6.37(s, 2H), 4.93(t, 1H, J=5.0 Hz), 4.67(dd, 1H, J=11.8 Hz, J=4.2 Hz), 4.47(d, 1H, J=14.5 Hz), 3.74(m, 1H), 3.67(s, 1H), 3.37(d, 1H, J=14.5 Hz), 3.26(d, 1H, J=11.9 Hz), 3.15(m, 4H), 2.83

(dd, 1H, J=5.7 Hz), 2.50(m, 2H), 2.30(s, 6H)

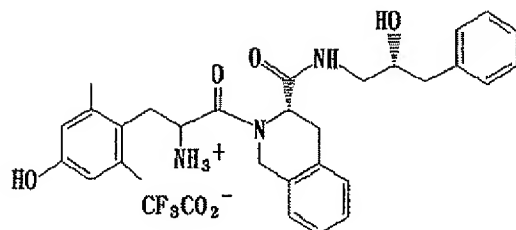
LRMS: m/zMH⁺ 502.6, [C₃₀H₃₆N₃O₄]⁺理論値 502.6

HPLC純度94%、rt=20.84

ステップ9

2-R-(2-アミノ-3-(4-ヒドロキシ-2,6-ジメチルフェニル)-プロピオニル)-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-3-S-カルボン酸(2-

ヒドロキシ-3-フェニルプロピル)アミド トリフルオロ酢酸塩 (遅い異性体)
) 化合物 1 B の合成



{ 2 - (4 - ヒドロキシ - 2,6 - ジメチルフェニル) - 1 - S - [3 - R - (2 - ヒドロキシ - 3 - フェニルプロピルカルバモイル) - 3,4 - ジヒドロ - 1 H - イソキノリン - 2 - カルボニル] - エチル } - カルバミン酸 tert - プチル エステル (0.40 g、0.66mmol) を TFA / CH₂Cl₂ (1 : 1) (5 mL) に溶解した。この溶液を室温で 1 時間攪拌した。溶媒を蒸発させた。残留物をグラジエント条件下 [水中、0.1% (w / v) トリフルオロ酢酸 (TFA) / アセトニトリル中、0.1% (w / v) TFA (80 / 20 ~ 50 / 50、流速 3 mL / min)、HPLC により精製し、続いて減圧下で凍結乾燥して、所望の生成物を白色粉末として得た (0.30 g、73%)。

¹H NMR (メタノール) δ : 7.68(t, 1H), 7.30-7.00(m, 9H), 6.88(d, 1H), 6.60(s, 1H), 6.42(s, 2H), 5.02(t, ½H), 4.72(d, 1H, J=12.7Hz), 4.40(d, ½H), 4.23(dd, 1H, J=11.9 Hz, J=4.0 Hz), 3.80(d, ½H),

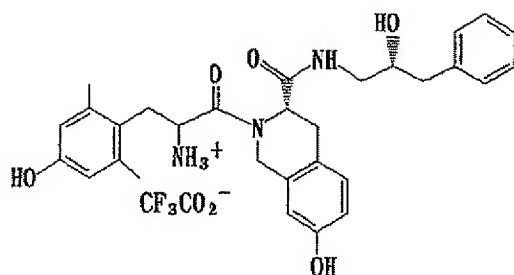
3.70(m, 1H), 3.25(m, 1H), 3.15(m, 3H), 2.82(dd, 1H, J=4.4 Hz, J=15.81 Hz), 2.5-2.3(m, 2H)

LRMS : m/z MH⁺ 502.6、[C₃₀H₃₆N₃O₄]⁺理論値 502.6

HPLC 純度 96%、rt=22.18

下記の化合物は、適当な置き換えがされることを除いては、一般に実施例 3 に記載されたようにして合成された。

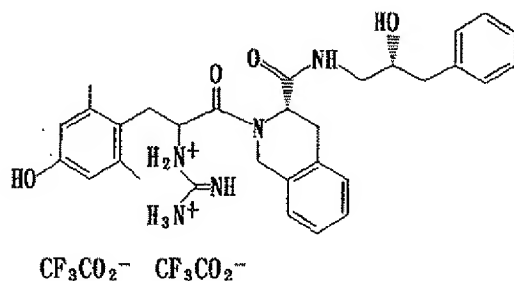
- a) 2 - S - (2 - アミノ - 3 - (4 - ヒドロキシ - 2,6 - ジメチルフェニル) - プロピオニル) - 7 - ヒドロキシ - 1,2,3,4 - テトラヒドロ - イソキノリン - 3 - S - カルボン酸 (2 - ヒドロキシ - 3 - フェニルプロピル) アミド トリフルオロ酢酸塩 (ラセミ混合物) 化合物 2



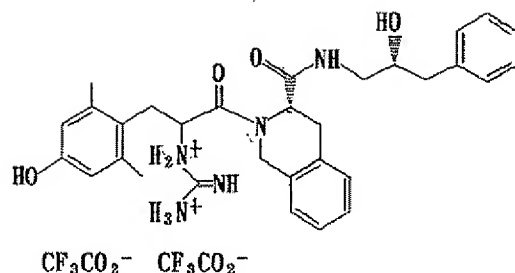
残留物をグラジエント条件下〔水中、0.1% (w/v) トリフルオロ酢酸(TFA)/アセトニトリル中、0.1% (w/v) TFA (80/20~50/50、流速 3 mL/min)、HPLCにより精製し、続いて減圧下で凍結乾燥して、所望の生成物を白色粉末として得た (0.125 g、74%)。

HPLC純度97%

- b) 2-(2-グアニジノ-3-(4-ヒドロキシ-2,6-ジメチルフェニル)-プロピオニル)-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-3-S-カルボン酸 (2-R-ヒドロキシ-3-フェニルプロピル)-アミド ジトリフルオロ酢酸塩 (ラセミ混合物) 化合物 3



- c) 2-(2-グアニジノ-3-(4-ヒドロキシ-2,6-ジメチルフェニル)-プロピオニル)-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-3-S-カルボン酸 (2-R-ヒドロキシ-3-フェニルプロピル)-アミドジトリフルオロ酢酸塩化合物 3 A

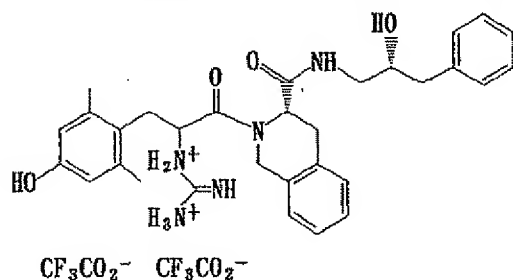


残留物をグラジエント条件下〔水中、0.1% (w/v) トリフルオロ酢酸 (TFA) / アセトニトリル中、0.1% (w/v) TFA (80/20~50/50、流速 3 mL/min)、HPLCにより精製し、続いて減圧下で凍結乾燥して、所望の生成物を白色粉末として得た (0.087 g、87%)。

^1H NMR (メタノール) δ : 7.91(br, 1H), 7.51(d, 1H, $J=8.4$ Hz), 7.25-7.00(m, 9H), 6.41(s, 2H), 5.02(m, 1H), 4.91(m, 1H), 4.70(d, 1H, $J=14.6$ Hz), 3.96(d, 1H, $J=14.6$ Hz), 3.76(m, 1H), 3.15(m, 4H), 3.05(m, 2H), 2.52(m, 2H)

HPLC純度90%、rt=19.18

d) 2-(2-グアニジノ-3-(4-ヒドロキシ-2,6-ジメチルフェニル)-プロピオニル)-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-3-S-カルボン酸 (2-R-ヒドロキシ-3-フェニルプロピル)-アミドトリフルオロ酢酸塩 (ラセミ混合物) 化合物 3B



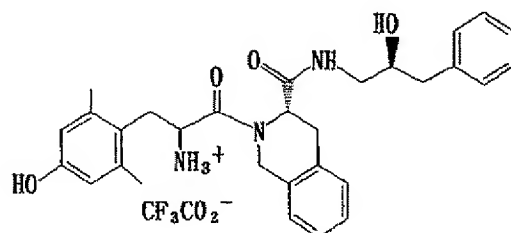
残留物をグラジエント条件下〔水中、0.1% (w/v) トリフルオロ酢酸 (TFA) / アセトニトリル中、0.1% (w/v) TFA (80/20~50/50、流速 3 mL/min)、HPLCにより精製し、続いて減圧下で凍結乾燥して、所望の生成物を白色粉末として得た

(0.078 g、78%)。

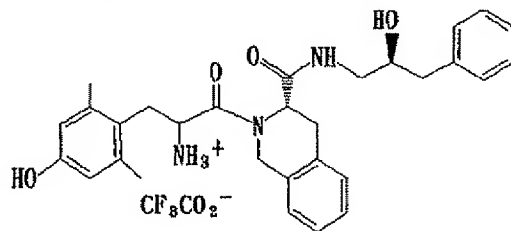
^1H NMR (メタノール) δ : 7.88(t, 1H), 7.25-7.03(m, 9H), 6.47(s, 2H), 4.68(d, 1H, $J=17.0$ Hz), 4.49(dd, 1H, $J=4.3$ Hz, $J=11.16$ Hz), 4.40(d, 1H, $J=17.0$ Hz), 3.88(t, 1H, $J=4.4$ Hz), 3.64(m, 1H), 3.24(m, 2H), 3.12(t, 2H, $J=5.8$ Hz), 3.05(dd, 1H, $J=4.3$ Hz, $J=13.8$ Hz), 2.87(dd, 1H, $J=3.7$ Hz, $J=16.3$ Hz), 2.30(m, 2H), 2.21(s, 6H)

HPLC純度87%、 $r_t=19.57$

- e) 2-S-(2-アミノ-3-(4-ヒドロキシ-2,6-ジメチルフェニル)-プロピオニル)-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-3-カルボン酸(2-ヒドロキシ-3-フェニルプロピル)アミドトリフルオロ酢酸塩(ラセミ混合物)化合物4



- f) 2-S-(2-アミノ-3-(4-ヒドロキシ-2,6-ジメチルフェニル)-プロピオニル)-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-3-カルボン酸(2-ヒドロキシ-3-フェニルプロピル)アミドトリフルオロ酢酸塩(早い異性体)化合物4 A



残留物をグラジエント条件下[水中、0.1% (w/v) トリフルオロ酢酸(TFA)/アセトニトリル中、0.1% (w/v) TFA (80/20~50/50、流速 3 mL/min)、HPLCに

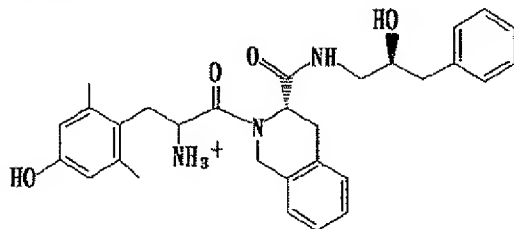
より精製し、続いて減圧下で凍結乾燥して、所望の生成物を白色粉末として得た (0.040 g、42%)。

$^1\text{H NMR}$ (メタノール) δ : 7.87(t, 1H), 7.2-7.1(m, 9 H), 6.79(d, 1H, $J=7.2$ Hz), 6.37(s, 2H), 4.93(t, 1H, $J=5.0$ Hz), 4.67(dd, 1H, $J=11.8$ Hz, $J=4.2$ Hz), 4.47(d, 1H, $J=14.5$ Hz), 3.74(m, 1H), 3.67(s, 1H), 3.37(d, 1H, $J=14.5$ Hz), 3.26(d, 1H, $J=11.9$ Hz), 3.15(m, 4H), 2.83 (dd, 1H, $J=5.7$ Hz), 2.50(m, 2H), 2.30(s, 6H)

LRMS : m/z MH^+ 502.6, $[\text{C}_{30}\text{H}_{36}\text{N}_3\text{O}_4]^+$ 理論値 502.6

HPLC純度99%、 $r_t=22.0$

g) 2-S-(2-アミノ-3-(4-ヒドロキシ-2,6-ジメチルフェニル)-プロピオニル)-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-3-S-カルボン酸(2-ヒドロキシ-3-フェニルプロピル)アミドトリフルオロ酢酸塩(遅い異性体)化合物4B



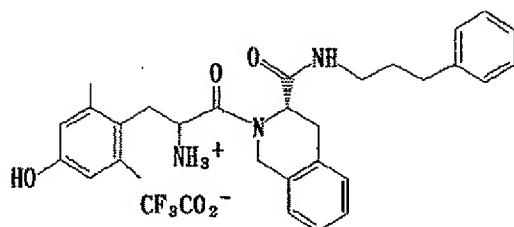
残留物をグラジエント条件下[水中、0.1% (w/v) トリフルオロ酢酸(TFA)/アセトニトリル中、0.1% (w/v)TFA (80/20~50/50、流速 3 mL/min)、HPLCにより精製し、続いて減圧下で凍結乾燥して、所望の生成物を白色粉末として得た (0.043 g、55%)。

^1H NMR (メタノール) δ : 7.68(t, 1H), 7.30-7.00(m, 9H), 6.88(d, 1H), 6.60(s, 1H), 6.42(s, 2H), 5.02(t, $\frac{1}{2}\text{H}$), 4.72(d, 1H, $J=12.7$ Hz), 4.40(d, $\frac{1}{2}\text{H}$), 4.23(dd, 1H, $J=11.9$ Hz, $J=4.0$ Hz), 3.80(d, $\frac{1}{2}\text{H}$), 3.70(m, 1H), 3.25(m, 1H), 3.15(m, 3H), 2.82(dd, 1H, $J=4.4$ Hz, $J=15.81$ Hz), 2.5-2.3(m, 2H)

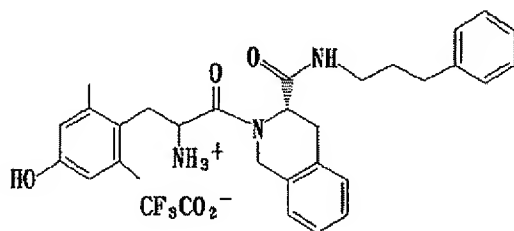
LRMS : m/z MH⁺ 502.6、 $[\text{C}_{30}\text{H}_{36}\text{N}_3\text{O}_4]^+$ 理論値 502.6

HPLC純度96%、rt=23.58

- h) 2-(2-アミノ-3-(4-ヒドロキシ-2,6-ジメチルフェニル)-プロピオニル)-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-3-カルボン酸(3-フェニルプロピル)アミドトリフルオロ酢酸塩(ラセミ混合物)化合物5



- i) 2-(2-アミノ-3-(4-ヒドロキシ-2,6-ジメチルフェニル)-プロピオニル)-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-3-S-カルボン酸(3-フェニルプロピル)アミドトリフルオロ酢酸塩(早い異性体)化合物5A



残留物をグラジエント条件下[水中、0.1% (w/v) トリフルオロ酢酸(TFA)/アセトニトリル中、0.1% (w/v)TFA (80/20~50/50、流速 3 mL/min)、HPLCに

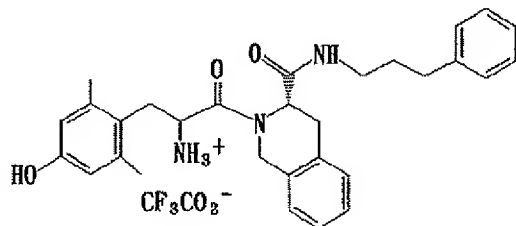
より精製し、続いて減圧下で凍結乾燥して、所望の生成物を白色粉末として得た (0.074 g、62%)。

$^1\text{H NMR}$ (メタノール) δ : 7.94(t, 1H), 7.23-7.04(m, 9H), 6.79(d, 1H, $J=7.2$ Hz), 6.37(s, 2H), 4.92(t, 1H, $J=5.0$ Hz), 4.64(dd, 1H, $J=11.8$ Hz, $J=4.3$ Hz), 4.45(d, 1H, $J=14.6$ Hz), 3.68(d, 1H, $J=14.6$ Hz), 3.26(d, 1H, $J=12.0$ Hz), 3.15(m, 4H), 2.84(dd, 1H, $J=15.55$ Hz, $J=5.6$ Hz), 2.41(t, 2H, 7.5 Hz), 2.29(s, 6H), 1.60(m, 2H)

LRMS: m/z MH^+ 486.3、 $[\text{C}_{30}\text{H}_{36}\text{N}_3\text{O}_4]^+$ 理論値 486.6

HPLC純度95%、 $\text{rt}=19.77$

- j) 2-(2-アミノ-3-(4-ヒドロキシ-2,6-ジメチルフェニル)-プロピオニル)-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-3-カルボン酸(3-フェニルプロピル)アミド トリフルオロ酢酸塩 化合物5B



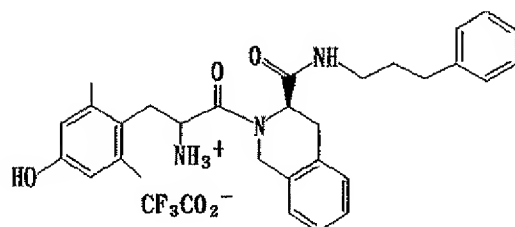
残留物をグラジエント条件下[水中、0.1% (w/v) トリフルオロ酢酸(TFA)/アセトニトリル中、0.1% (w/v)TFA (80/20~50/50、流速 3 mL/min)、HPLCにより精製し、続いて減圧下で凍結乾燥して、所望の生成物を白色粉末として得た (0.074 g、75%)。

^1H NMR (メタノール) δ : 7.78(t, 1H), 7.23-6.90(m, 9H), 6.47(s, 2H), 5.03(t, $\frac{1}{2}\text{H}$), 4.67(d, 1H, $J=16.9$ Hz), 4.66(m, $\frac{1}{2}\text{H}$), 4.45(d, $\frac{1}{2}\text{H}$), 4.21(dd, 1H, $J=4.0$ Hz, $J=11.9$ Hz), 3.80(d, $\frac{1}{2}\text{H}$), 3.72(t, 1H, $J=4.4$ Hz), 3.15(m, 2H), 2.83(dd, 1H, $J=16.04$ Hz, $J=3.6$ Hz), 2.25(m, 1H), 2.21(s, 6H), 2.11(dd, 1H, $J=16.05$ Hz, $J=5.2$ Hz), 1.53(m, 2H)

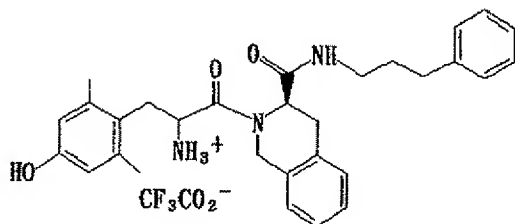
LRMS: m/z MH^+ 486.3, $[\text{C}_{30}\text{H}_{36}\text{N}_3\text{O}_3]^+$ 理論値 486.6

HPLC純度95%、 $\text{rt}=20.4$

- k) 2-(2-アミノ-3-(4-ヒドロキシ-2,6-ジメチルフェニル)-プロピオニル)-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-3-S-カルボン酸(3-フェニルプロピル)アミド トリフルオロ酢酸塩(ラセミ混合物)化合物 6



- l) 2-(2-アミノ-3-(4-ヒドロキシ-2,6-ジメチルフェニル)-プロピオニル)-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-3-S-カルボン酸(3-フェニルプロピル)アミドトリフルオロ酢酸塩(早い異性体)化合物 6 A



残留物をグラジエント条件下[水中、0.1% (w/v) トリフルオロ酢酸(TFA)/アセトニトリル中、0.1% (w/v) TFA (80/20~50/50、流速 3 mL/min)、HPLCに

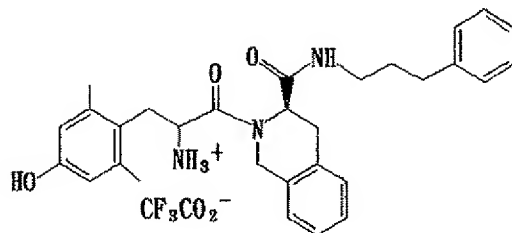
より精製し、続いて減圧下で凍結乾燥して、所望の生成物を白色粉末として得た(0.074g、62%)。

$^1\text{H NMR}$ (メタノール) δ : 7.94(t, 1H), 7.23-7.04(m, 9H), 6.79(d, 1H, $J=7.2$ Hz), 6.37(s, 2H), 4.92(t, 1H, $J=5.0$ Hz), 4.64(dd, 1H, $J=11.8$ Hz, $J=4.3$ Hz), 1.45(d, 1H, $J=14.6$ Hz), 3.68(d, 1H, $J=14.6$ Hz), 3.26(d, 1H, $J=12.0$ Hz), 3.15(m, 4H), 2.84(dd, 1H, $J=15.55$ Hz, $J=5.6$ Hz), 2.41(t, 2H, 7.5 Hz), 2.29(s, 6H), 1.60(m, 2H)

LRMS : m/z MH^+ 486.3, $[\text{C}_{30}\text{H}_{36}\text{N}_3\text{O}_3]^+$ 理論値486.6

HPLC純度98%、 $\text{rt}=19.65$

- m) 2-(2-アミノ-3-(4-ヒドロキシ-2,6-ジメチルフェニル)-プロピオニル)-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-3-S-カルボン酸(3-フェニルプロピル)アミドトリフルオロ酢酸塩(遅い異性体)化合物6B



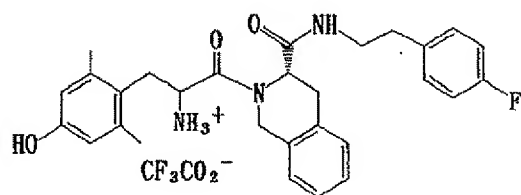
残留物をグラジエント条件下[水中、0.1% (w/v) トリフルオロ酢酸(TFA)/アセトニトリル中、0.1% (w/v) TFA (80/20~50/50、流速 3 mL/min)、HPLCにより精製し、続いて減圧下で凍結乾燥して、所望の生成物を白色粉末として得た(0.074 g、75%)。

^1H NMR (メタノール) δ : 7.78(t, 1H), 7.23-6.90(m, 9H), 6.47(s, 2H), 5.03(t, $\frac{1}{2}\text{H}$), 4.67(d, 1H, $J=16.9$ Hz), 4.66(m, $\frac{1}{2}\text{H}$), 4.45(d, $\frac{1}{2}\text{H}$), 4.21(dd, 1H, $J=4.0$ Hz, $J=11.9$ Hz), 3.80(d, $\frac{1}{2}\text{H}$), 3.72(t, 1H, $J=4.4$ Hz), 3.15(m, 2H), 2.83(dd, 1H, $J=16.04$ Hz, $J=3.6\text{Hz}$), 2.25(m, 1H), 2.21(s, 6H), 2.11(dd, 1H, $J=16.05$ Hz, $J=5.2$ Hz), 1.53(m, 2H)

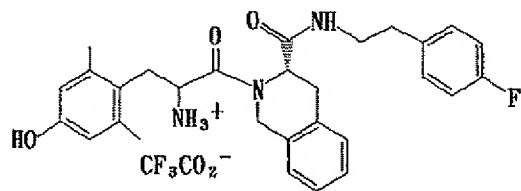
LRMS : m/z MH^+ 486.3, $[\text{C}_{30}\text{H}_{36}\text{N}_3\text{O}_3]^+$ 理論値 486.6

HPLC純度98%、 $r_t=20.11$

- n) 2-(2-アミノ-3-(4-ヒドロキシ-2,6-ジメチルフェニル)プロピオニル)-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-3-S-カルボン酸(2-フルオロ-(4-フェニルエチル)アミドトリフルオロ酢酸塩(ラセミ混合物)化合物7



- o) 2-(2-アミノ-3-(4-ヒドロキシ-2,6-ジメチルフェニル)プロピオニル)-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-3-S-カルボン酸(2-フルオロ-(4-フェニルエチル)アミドトリフルオロ酢酸塩 化合物7A



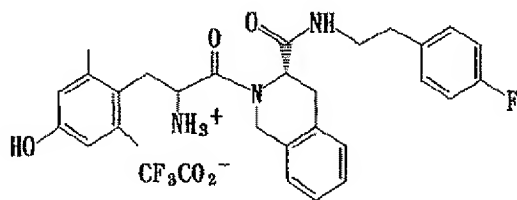
残留物をグラジエント条件下[水中、0.1% (w/v) トリフルオロ酢酸(TFA)/アセトニトリル中、0.1% (w/v) TFA (80/20~50/50、流速 3 mL/min)、HPLCにより精製し、続いて減圧下で凍結乾燥して、所望の生成物を白色粉末として得た(0.106 g、57%)。

^1H NMR (メタノール) δ : 7.98(t, 1H), 7.17-6.77(m, 8H), 6.35(s, 2H), 4.92(dd, 1H, $J=4.1$ Hz, $J=5.6$ Hz), 4.64(dd, 1H, $J=4.2$ Hz, $J=11.8$ Hz), 4.40(d, 1H, $J=14.6$ Hz), 3.37(d, 1H, $J=14.6$ Hz), 3.25(m, 3H), 3.14(dd, 1H, $J=4.3$ Hz, $J=13.7$ Hz), 3.05(dd, 1H, $J=4.0$ Hz, $J=15.6$ Hz), 2.78(dd, 1H, $J=5.8$ Hz, $J=15.6$ Hz), 2.58(t, 1H, $J=7.0$ Hz), 2.28(s, 6H)

HPLC純度99%、 $r_t=18.62$

p) 2-(2-アミノ-3-(4-ヒドロキシ-2,6-ジメチルフェニル)-
プロピオニル)-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-3-S-

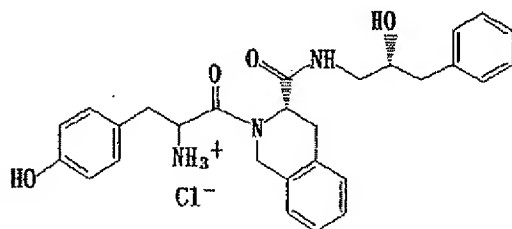
カルボン酸 (2-フルオロ- (4-フェニル-エチル) アミドトリフ
オロ酢酸塩 化合物 7 B



残留物をグラジエント条件下[水中、0.1% (w/v) トリフルオロ酢酸(TFA)/
アセトニトリル中、0.1% (w/v) TFA (80/20~50/50、流速 3 mL/min)、HPLCに
より精製し、続いて減圧下で凍結乾燥して、所望の生成物を白色粉末として得た
。

^1H NMR (メタノール) δ : 7.84(t, 1H), 7.25-7.05(m, 4H), 6.98-6.88
(m, 5H), 6.61(s, 1H), 6.43(s, 2H), 5.05(t, $\frac{1}{2}$ H, $J=5.0$ Hz), 4.70(d,
1H, $J=17.0$ Hz), 4.69(m, $\frac{1}{2}$ H), 4.44(d, $\frac{1}{2}$ H, $J=15.0$ Hz), 4.40(d, 1H,
 $J=17.0$ Hz), 4.19(dd, 1H, $J=4.0$ Hz, $J=11.97$ Hz), 3.77(d, 1H, $J=15.0$
Hz), 3.68(t, 1H, $J=4.5$ Hz), 3.25(m, 1H), 3.15(m, 1H), 2.74(dd, 1H,
 $J=3.6$ Hz, $J=16.2$ Hz), 2.55(m, 2H), 2.17(s, 6H), 2.04(dd, 1H, $J=$
16.1 Hz, $J=5.2$ Hz)

- q) S-2-(2-アミノ-3-(ヒドロキシフェニル)-S-1,2,3,4-
テトラヒドロイソキノリン-カルボン酸 (R-2-ヒドロキシ-3-
フェニル-プロピル)-アミド塩酸塩 (遅い異性体) 化合物 8 A



LRMS: m/z MH^+ 474.4, $[C_{28}H_{32}N_3O_4]^+$ 474.6

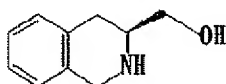
HPLC純度 98%, $rt=45.69$

実施例 4

2-S-アミノ-3-(4-ヒドロキシフェニル)-1-{3-(R-2-ヒ
ドロキシ-3-フェニル-プロピルアミノ)-メチル}-S-3,4-ジヒドロ-1
H-イソキノリン-2-イル|プロパン-1-オン ジトリフルオロカルボン酸
塩 化合物 9 A

ステップ 1

S-(1,2,3,4-テトラヒドロ-イソキノリン-3-イル)-メタノールの合成



ボラン-メチル スルフィド錯体 (31.0mmol) を、THF(100ML)中の S-1,2,3,4-
-テトラヒドロ-3-イソキノリンカルボン酸(5.0 g、28.22mmol)および三フッ
化ホウ素エトラート(28.22mmol)の緩やかに還流している溶液に窒素下で加えた
。次いでこの溶液を一晩還流加熱した。反応混合物を 0℃まで冷却し、ゆっくり
メタノール (5 Ml) を加えて冷却した。溶媒を蒸発し、残留物を水酸化ナトリウ
ム水溶液 (6 M) に溶解し、そして 2 時間還流加熱した。混合物をセライトパッ
ドで濾過した。濾液をクロロホルムで抽出し、ブラインで洗浄し、 $MgSO_4$ で乾燥
し、そして蒸発させた。粗生成物を $CHCl_3$ から再結晶して、所望の生成物を結晶
物として得た (4.0 g、87%)。

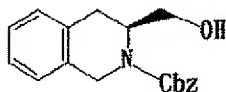
$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ : 7.10(4H, m), 4.06(2H, m), 3.77(1H, dd, $J=$
10.95 Hz, $J=3.64$ Hz), 3.52(1H, dd, $J=10.95$ Hz, $J=7.80$ Hz), 3.08(1H,
m), 2.70(1H, dd, $J=16.27$ Hz, $J=4.26$ Hz), 2.59(1H, dd, $J=16.27$ Hz,

$J=10.85$ Hz)

$^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3) δ :128.43, 125.34, 125.14, 124.98, 64.81, 54.18, 46.97
, 30.05

ステップ2

S-3-ヒドロキシメチル-3,4-ジヒドロ-1H-イソキノリン-2-カルボン
酸ベンジルエステルの合成

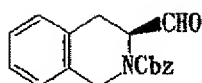


ベンジルククロホルメート(4.55 g、26.69mmol)を水/ジクロロメタン (1 :
1、100mL) 中のS-(1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-3-イル)-メタノ
ール (3.96 g、24.26mmol) に加えた。この溶液を3時間激しく攪拌した。有機
層を10% KHSO_4 水溶液、5% NaHCO_3 水溶液およびブラインで洗浄し、 MgSO_4 で乾燥
し、濾過し、そして蒸発させた。残留物を溶出液として酢酸エチル：ヘキサン (
1 : 1) を用いたクロマトグラフィーに付して、標題化合物を油状物として得た
(7.13 g、99%)。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ : 7.38(5H, m), 7.16(4H, m), 5.21(2H, dd), 4.80
(1H, dd), 4.77(1H, br), 4.42(1H, dd), 3.46-3.56(2H, br), 3.06(1H,
dd, $J=15.98$ Hz, $J=5.88$ Hz), 2.69(1H, dd, $J=16.0$ Hz, $J=5.88$ Hz),
2.66(1H, br)

ステップ3

S-3-ホルミル-3,4-ジヒドロ-1H-イソキノリン-2-カルボン酸ベン
ジルエステルの合成



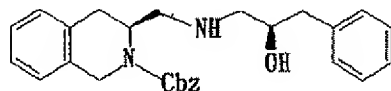
ペリオジナン (Periodinane) (8.96 g、21.20mmol) をジクロロメタン

(150ML) 中の S-3-ヒドロキシメチル-3,4-ジヒドロ-1H-イソキノリン-2-カルボン酸ベンジル エステル (5.73 g、19.27mmol) に室温で加えた。この混合物を20分間攪拌した。溶液を5% NaHCO₃ および5% Na₂S₂O₄ 水溶液の混合物、ブラインで洗浄し、MgSO₄ で乾燥し、そして蒸発させた。残留物を溶出液として酢酸エチル：ヘキサン (1 : 1) を用いたクロマトグラフィーに付して、所望の生成物を油状物として得た (4.15 g、73%)。

¹H NMR (CDCl₃) δ : 9.54-9.48(2s, 1H), 7.46-7.09(m, 9H), 5.27(s, 1H), 5.21(s, 1H), 4.94(dd, ½H, J=6.4 Hz, J=3.5 Hz), 4.80(d, 1H, J=16.4 Hz), 4.72(t, ½H, J=4.7 Hz), 4.65(d, 1H, J=16.5 Hz), 3.28(dd, 1H, J=6.0 Hz, J=13.3 Hz), 3.10(m, 2H)

ステップ4

S-3-[(R-2-ヒドロキシ-3-フェニルプロピルアミノ)-メチル]-3,4-ジヒドロ-1H-イソキノリン-2-カルボン酸ベンジルエステルの合成



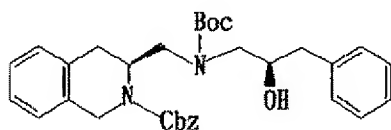
メタノール(20ML)中の S-3-ホルミル-3,4-ジヒドロ-1H-イソキノリン-2-カルボン酸 ベンジル エステル (1.18 g、3.99mmol)、R-1-アミノ-3-フェニルプロパン-2-オール(0.60 g、3.99mmol)、NaOAc (0.65 g、7.98mmol) および4-Aモレキュラーシーブ (1.0 g) の混合物を室温で3時間攪拌した。NaBH₃CN (0.38 g、5.99mmol) を加えた。この混合物を更に3時間攪拌した。10% KHSO₄ 水溶液をpH=4 になるまで加えた。混合物を飽和NaHCO₃ で塩基性にし、そして大部分のメタノールを減圧下除去した。その混合物を酢酸エチルで抽出した。有機層を水および

ブラインで洗浄し、 MgSO_4 で乾燥し、濾過し、そして濃縮した。残留物を溶出液として酢酸エチルを用いたクロマトグラフィーに付して、標題化合物を白色固体として得た (0.80 g、46%)。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ : 7.14-7.41(m, 14H), 5.24-5.16(dd, 2H), 4.87(br, 1H), 4.55(br, 1H), 4.33(br, 1H), 3.80(br, 1H), 3.10(br, 1H), 2.70(m, 4H), 2.40(m, 3H)

ステップ5

S-3-{[tert-ブトキシカルボニル-(R-2-ヒドロキシ-3-フェニルプロピル)-アミノ]-メチル}-3,4-ジヒドロ-1H-イソキノリン-2-カルボン酸ベンジルエステルの合成

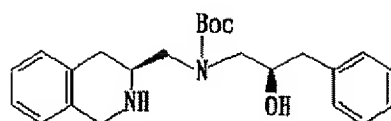


(Boc) $_2$ O (0.44 g、2.0mmol) をDMF (5 ML) 中のトリエチルアミン(0.19 g、1.83mmol)およびS-3-[(R-2-ヒドロキシ-3-フェニルプロピルアミノ)-メチル]-3,4-ジヒドロ-1H-イソキノリン-2-カルボン酸ベンジルエステル(0.79 g、1.83mmol)の混合物に加えた。反応混合物を室温で2時間攪拌した。その混合物を水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。有機層を10% KHSO_4 水溶液およびブラインで洗浄し、乾燥し、そして蒸発させた。残留物を溶出液として酢酸エチル/ヘキサン (3 : 7) を用いたクロマトグラフィーにて精製し、所望の生成物を油状物として得た (0.83g、85%)。

ステップ6

S-(R-2-ヒドロキシ-3-フェニルプロピル)-(1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-3-イル-メチル)-カルバミン酸tert-ブチル

ルエステルの合成



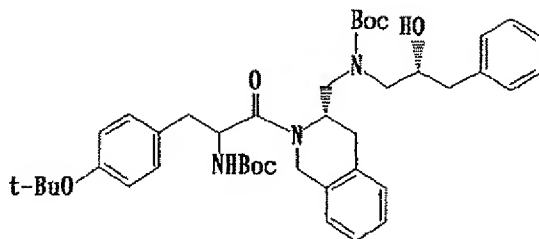
HOAc (0.1ML) を含むメタノール (10ML) 中のS-3-{[tert-ブトキシカルボニル-(R-2-ヒドロキシ-3-フェニルプロピル)-アミノ]-メチル}-3,4-ジヒドロ-1H-イソキノリン-2-カルボン酸ベンジルエステル (0.066 g、0.14mmol) の溶液に、10% Pd-C (0.015 g) 触媒を加えた。混合物を水素下1時間攪拌した。触媒を濾過した。濾液を蒸発した。残留物を飽和NaHCO₃水溶液と酢酸エチルで分配した。有機層をブラインで洗浄し、MgSO₄で乾燥し、濾過し、そして蒸発させて、所望の生成物を白色固体として得た (0.039 g、71%)。

¹H NMR (HOAc塩形態)(アセトン) δ : 7.99(br, 2H), 7.28-7.07(m, 9H), 4.15(m, Br, 3H), 3.85(m, 2H), 3.45(br, 1H), 3.25(br, 1H), 2.95(br, 1H), 2.75(br, 4H)

LRMS: m/z MH⁺ 397.2、[C₂₄H₂₃N₂O₃]⁺理論値 397.5

ステップ7

S-[1-(3-{[tert-ブトキシカルボニル-(R-2-ヒドロキシ-3-フェニルプロピル)-アミノ]-メチル}-3,4-ジヒドロ-1H-イソキノリン-2-S-カルボニル)-2-(4-tert-ブトキシフェニル)-エチル]-カルバミン酸tert-ブチルエステルの合成

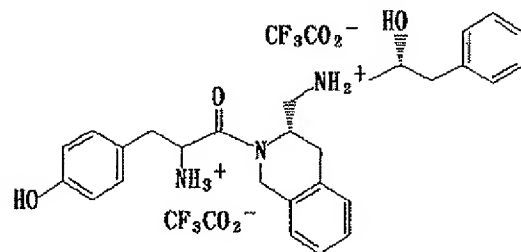


THF(5 mL)中のN-t-Boc-O-tert-ブチル-S-チロシン(0.1 g、0.26mmol)を、(N₂雰囲気下)0℃まで冷却し、トリエチルアミン(0.026 g、0.26mmol)を加え、次いでイソブチルクロロホルメート(0.036 g、0.26mmol)を加えた。反応混合物を1

時間攪拌した。S-(R-2-ヒドロキシ-3-フェニルプロピル)-(1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-3-イル-メチル)-カルバミン酸tert-ブチルエステル(0.1g、0.26mmol)を加えた。反応混合物を室温まで温め、さらに1時間攪拌した。混合物をジクロロメタンで希釈し、10%KHSO₄水溶液、飽和NaHCO₃水溶液およびブラインで洗浄し、次いでMgSO₄で乾燥し、濾過し、そして濃縮した。残留物を溶出液として酢酸エチルを用いたシリカゲルクロマトグラフィーに付して、所望の生成物を白色固体として得た(0.14g、70%)。

ステップ8

2-S-アミノ-3-(4-ヒドロキシフェニル)-1-{3-(R-2-ヒドロキシ-3-フェニルプロピルアミノ)-メチル}-S-3,4-ジヒドロ-1H-イソキノリン-2-イル)プロパン-1-オンジトリフルオロ酢酸塩(早い異性体)化合物9Aの合成



S-[1-(3-{[tert-ブトキシカルボニル-(R-2-ヒドロキシ-3-フェニルプロピル)-アミノ]-メチル}-3,4-ジヒドロ-1H-イソキノリン-2-S-カルボニル)-2-(4-tert-ブトキシフェニル)-エチル]-カルバミン酸tert-ブチルエステル(0.14g、0.23

mmol)をジオキサン(5ML)中、4N塩酸に溶解した。溶液を室温で0.5時間攪拌した。溶媒を蒸発させた。残留物を酢酸エチルに溶解し、水で洗浄した。水層を減圧下凍結乾燥した。残留物をグラジエント条件下[水中、0.1%(w/v)トリフルオロ酢酸(TFA)/アセトニトリル中、0.1%(w/v)TFA(80/20~50/50、流速3ML/min)、HPLCにより精製し、続いて減圧下で凍結乾燥して、所望の生成物を白色粉末として得た(0.070g、58%)。

LRMS: m/z MH⁺ 460.1, [C₂₈H₃₃N₃O₃]⁺ 460.6

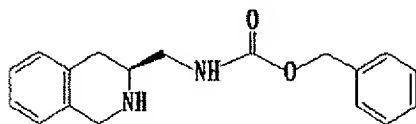
HPLC純度98%、 $rt=39.12$

実施例 5

2-(チロシル)-3S-(D-フェニルアラナミドメチル)-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン塩酸塩 化合物10Aの合成

ステップ1

3S-ベンゾキシカルボキサミドメチル-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリンの合成

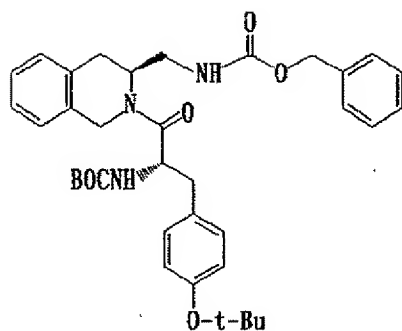


塩化メチレン (5 ml) 中のジアミン (87mg, 0.54mmol) を 4-ジメチルアミノピリジン (2 mg) とカルボベンゾキシイミダゾール (109mg, 0.54mmol) で処理した。混合物を5日間攪拌した。粗生成物を分取TLCで精製して所望の生成物を得た (120mg)。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 2.55(dd, $J_1=13.8$ Hz, $J_2=10.4$ Hz, 1H), 2.78(dd, $J_1=13.8$ Hz, $J_2=3.0$ Hz, 1H), 3.40(m, 1H), 3.15(m, 1H), 3.49(m, 1H), 4.02(s, 2H), 5.14(s, 2H), 5.69(s, 1H), 7.01-7.37(m, 9H)

ステップ2

1S-t-ブトキシカルボキサミド-2-(4-t-ブトキシフェニル)-(3-ベンゾキシカルボキサミドメチル-3,4-ジヒドロ-1H-イソキノリン-2-イル)-ケトンの合成

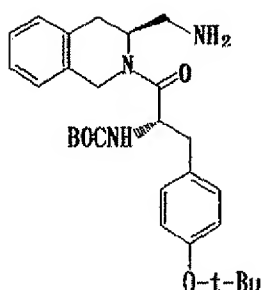


モノ-CBZ-保護ジアミン (94mg、0.34mmol)、Boc-Tyr-(t-Bu)-OHおよび1-ヒドロキシベンゾトリアゾール (48.4mg、0.358mmol) の氷冷DMF溶液(4 ml)に、1,1'-シクロヘキシルカルボジイミド(DCC、73.8mg、0.358mmol)を加えた。生じた混合物を室温まで温まったままで36時間攪拌した。溶媒を蒸発させ、そして粗生成物をシリカゲル (ヘキサン:EtOAc=2:1) で精製して所望の生成物を得た (60mg)。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.24-1.37(ms, 18H), 1.96(dd, $J_1=14.8$ Hz, $J_2=5.2$ Hz, 1H), 2.35および2.70(2d, $J_A=14.8$ Hz, $J_{B1}=14.8$ Hz, $J_{B2}=1.7$ Hz, 1H), 2.90-3.07(m, 3H), 3.39(m, 1H), 3.99および4.07(2d, $J=16.5$ Hz, 1H), 4.25(m, 1H), 4.94-5.10および5.20(m, 3H), 5.45および5.46(2d, $J=8.6$ Hz, 1H), 6.01(m, 1H), 6.71および6.90(2d, $J=8.5$ Hz, 2H), 7.06(d, $J=8.5$ Hz, 2H), 7.08-7.34(m, 9H)

ステップ3

2-(N-Boc-(O-t-bu))-チロシル-3S-アミノメチル-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリンの合成

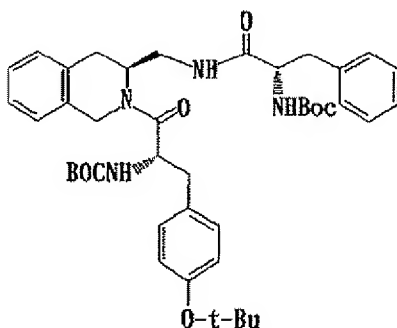


1 S-tert-ブトキシカルボキサミド-2-(4-tert-ブトキシフェニル)-3-ベンゾキシカルボキサミドメチル-3,4-ジヒドロ-1H-イソキノリン-2-イル) - ケトン (190mg, 0.325mmol) のメタノール性溶液をPd/C(10%, 34.5mg)の触媒作用下、3時間、水素化した。その溶液を濾過し、濾液を蒸発させて固体を得た。これをNaOH (0.1N) で処理し、そしてCHCl₃で抽出した。有機層を乾固するまで蒸発させて、所望の生成物を得た (112mg)。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ : 1.21, 1.26, 1.36, 1.39(ms, 6×CH₃), 2.05(dd, J₁=19 Hz, J₂=7 Hz, 1H), 2.44(d, 19.0 Hz, 1H), 2.53(m, 1H), 2.75, 2.85-3.00(m, 4H), 3.73, 4.15, 4.65, 4.95(4d, J=20 Hz, 2H), 3.97(m, 1H), 4.76-5.06(m, 2H), 4.44, 4.48(2d, J=11.0 Hz, 1H), 6.68-7.20(m, 8H)

ステップ4

2-(N-Boc-(O-tert-bu)-チロシル)-3-(N-Boc-D-フェニルアラナミドメチル)-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリンの合成

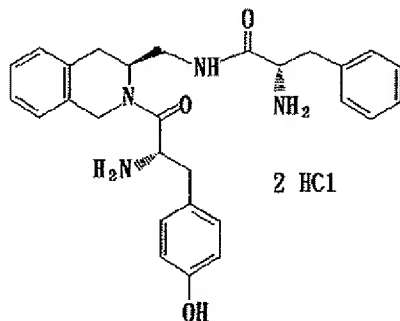


遊離アミンの、2-(N-Boc-(O-t-bu))-チロシル-3-S-アミノメチル-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン(56mg、0.117mmol)を、イソプロピルクロホルメート(1.0M溶液、0.135ml、0.135mmol)により活性化されたBoc-D-Phe(35.5mg、0.13mmol)とカップリングした。クロマトグラフィーの後に、所望の生成物を得た(72mg)。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.29, 1.34, 1.36, 1.40, 1.41, 1.43 (ms, 27H), 2.07(dd, $J_1=17.1$ Hz, $J_2=4.8$ Hz, 1H), 2.41(d, $J=17.1$ Hz, 1H), 2.64(btr, $J=15.2$ Hz, 1H), 2.86-3.21(m, 4H), 3.96, 4.64(2d, $J=14.3$ Hz, 1H), 4.25, 5.02(2d, $J=18.6$ Hz, 2H), 4.03-5.15(m, 5H), 5.24(d, $J=5.7$ Hz, 1H), 5.39, 5.48(2d, $J=8$ Hz, 1H), 6.84-7.32(m, 13H)

ステップ5

2-(チロシル)-3-S-(D-フェニルアラナミドメチル)-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン塩酸塩 化合物5Aの合成

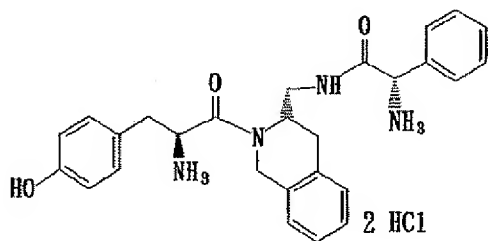


2-(N-Boc-(O-t-bu))-チロシル-3-(N-Boc-D-フェニルアラナミドメチル)-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリンを通常の方法により脱保護して標題化合物をその塩酸塩として得た(22mg)。

^1H NMR (400 MHz, MeOH-d_4) δ : 1.18(dd, $J_1=14.9$ Hz, 4.0 Hz), 2.54 (d, $J=14.9$ Hz), 2.65(dd, $J_1=15$ Hz, $J_2=3.0$ Hz), 2.81(m)(すべての4組のピーク, 2H), 3.00-3.25(m, 4H), 3.92(d, $J=14.9$ Hz), 4.00(m), 4.06(tr, $J=8.9$ Hz), 4.16(tr, $J=8.9$ Hz), 4.43(d, $J=18.8$ Hz), 4.63(d, $J=18.8$ Hz), 4.67(tr, $J=7.9$ Hz), 4.74(d, $J=18.8$ Hz), 5.00(m)(すべての9組まピーク, 7H), 6.72(d, $J=8.9$ Hz), 6.90(d, $J=8.9$ Hz), 7.09(d, $J=8.9$ Hz), 7.17(d, $J=8.9$ Hz), 7.03-7.70(m)(すべての5組のピーク, 13H), 8.04(d, $J=7.9$ Hz), 8.48(m), 8.60(m)(すべての3組のピーク, 1H)

下記の化合物は、適当な置き換がされることを除いては、一般に実施例5に記載されたようにして合成された。

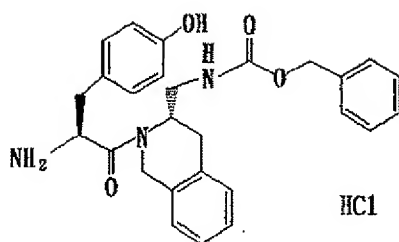
- a) 2-(チロシル)-3-S-フェニルアラナミドメチル-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン塩酸塩 化合物11A



^1H NMR (400 MHz, MeOH-d_4) δ : 1.85(d, $J=14.9$ Hz, 1H), 1.93(dd, $J_1=14.9$ Hz, $J_2=5$ Hz, 1H), 2.52, 2.76(2m, 2H), 3.03-3.17(m, 2H), 3.64(m, 1H), 4.05(m, 1H), 4.44(d, $J=18.8$ Hz, 1H), 4.61(d, $J=18.8$ Hz, 1H), 5.04(m, 1H), 6.78-7.50(m, 13H), 7.60-8.03(2d, $J=8.9$ Hz,

1H), 8.27-8.47(2m, 1H)

- b) 2-チロシル-3-ベンゾキシカルボキサミドメチル-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン塩酸塩 化合物13A



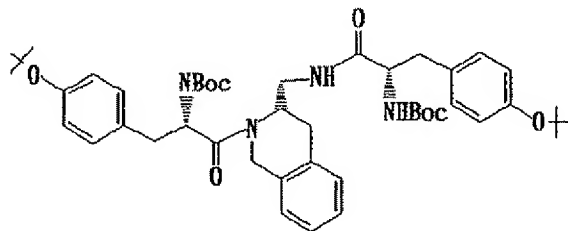
¹H NMR (400 MHz, MeOH-d₄) δ : 2.16(dd, J₁=14.6 Hz, J₂=4.9 Hz, 1H), 2.58(dd, J₁=14.6 Hz, J₂=2 Hz, 1H), 2.62(dd, J₁=12 Hz, J₂=9.8 Hz, 1H), 2.90-3.15(m, 2H), 3.75(bs, 1H), 4.44(d, J=17.6 Hz, 1H), 4.66(d, J=17.6 Hz, 1H), 4.30-4.76(2d, J=15.6 Hz, 1H), 5.05(tr, J=3.5 Hz, 1H), 5.10(d, J=11.7 Hz, 1H), 5.23(d, J=11.7 Hz, 1H), 6.67-7.40(m, 13H)

実施例 6

2-チロシル-3S-チロサミドメチル-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン
塩酸塩 化合物12Aの合成

ステップ1

3-(4-tert-ブトキシフェニル)-2S-tert-ブトキシカルボキサミド-
1-[[3-(4-tert-ブトキシフェニル)-2S-tert-ブトキシカルボキサミ
ドプロピオンアミドメチル]-3,4-ジヒドロ-1H-イソキノリン-2-イル]
-プロパン-1-オンの合成



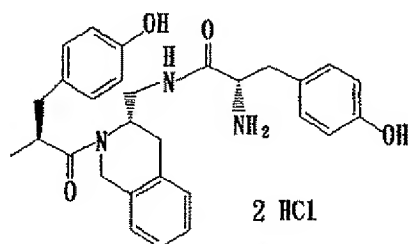
THF (8 ml) 中のBoc-Tyr-(t-Bu)-OH (200mg, 0.592mmol) の溶液を-10℃に冷
却し、そしてイソブチルクロロホルメート(81.5 μ l, 0.628mmol)、次いでn-メ
チルモルホリン (69 μ l, 0.628mmol) で処理した。15分間攪拌した後、トリエチ

ルアミン (79.9 μ l, 0.574mmol) で前もって処理した 2 ml の THF 中のジアミン (67.5mg, 2.287mmol) を加えた。得られた混合物を、室温まで温めたままで 2 日間攪拌した。THF を除去するために反応混合物を蒸発させ、エーテルに再溶解した。その後、その溶液を希 K_2CO_3 溶液で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を蒸発して、粗生成物を得て、次いでクロマトグラフィーに付して生成物 A を得た (130mg)。

1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ : 1.26-14.1(m, 36H, $12 \times CH_3$), 2.57-3.46(m, 6H, $3 \times CH_2$), 3.92(br s, 1H, CH), 4.25-4.48(m, 2H, CH_2), 4.25(d, $J=17.4$ Hz, 1H), 4.60-4.70および4.85-4.96(m, 1H), 4.83(q, $J=7.5$ Hz, 1H), 5.12(d, $J=17.4$ Hz, 1H), 5.25-5.35(2 \times d, $J=7.5$ Hz, 1H), 5.81(d, $J=8.0$ Hz, 1H), 6.80-7.20(m, 12H)

ステップ 2

2-チロシル-3-S-チロサミドメチル-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン塩酸塩の合成



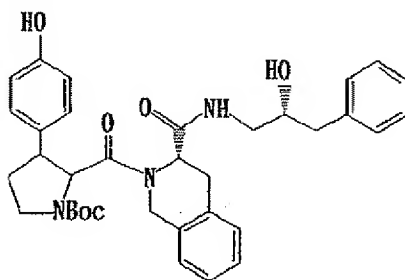
エーテル (5 ml) 中の 3-(4-tert-ブトキシフェニル)-2-S-tert-ブトキシカルボキサミド-1-[{3-(4-tert-ブトキシフェニル)-2-S-tert-ブトキシカルボキサミドプロピオンアミドメチル}-3,4-ジヒドロ-1H-イソキノリン-2-イル]-プロパン-1-オン (130mg, 0.162mmol) の溶液に、白色懸濁液が現れるまで、HCl を吹き込んだ。生じた混合物を室温に温めたままで 1 時間攪拌した。溶媒を蒸発させて白色固体を得て、次いで HPLC (NH_4OAc バッファー) で精製して、所望の生成物を粉末として得た (61.3mg)。

^1H NMR (400 MHz, MeOH- d_4) δ : 1.08(dd, $J_1=17.9$ Hz, $J_2=5.0$ Hz, 1H), 2.16(dd, $J_1=17.9$ Hz, $J_2=2$ Hz, 1H), 2.75-3.04(m, 6H), 3.54(tr, $J=6.0$ Hz, 1H), 4.03(q, $J=7.0$ Hz, 1H), 4.28(d, $J=18.9$ Hz, 1H), 4.53(dd, $J_1=6.0$ Hz, $J_2=9.0$ Hz, 1H), 4.75(d, $J=18.9$ Hz, 1H), 6.68(d, $J=9.4$ Hz, 2H), 6.75(d, $J=9.4$ Hz, 2H), 7.02(d, $J=9.4$ Hz, 2H), 7.03(d, $J=9.4$ Hz, 2H), 6.95-7.20(m, 5H)

実施例 7

trans-2-(3-(4-ヒドロキシフェニル)-ピロリジン-2-カルボニル-S-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-3-カルボン酸(R-2-ヒドロキシ-3-フェニルプロピル)アミドトリフルオロ酢酸塩 化合物14の合成
ステップ1

trans-2-(3S-{[tert-ブチルカルボニル(2R-ヒドロキシ-3-フェニルプロピル)-アミノ]-メチル-3,4-ジヒドロ-1H-イソキノリン-2-S-カルボニル}-3-(4-ヒドロキシフェニル)-ピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステルの合成



DMF(5 ml)中の、J. Med. Chem. 1994, 37, 4371-4383に記載されているようにして製造した、trans-3-(4-ヒドロキシフェニル)-ピロリジン-1,2-ジカルボン酸1-tert-ブチル エステル(0.10 g、0.35mmol)、1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-3-S-カルボン酸[2R-ヒドロキシ-3-フェニルプロピル]-アミド(0.12 g、0.35mmol)およびDIEA (0.090 g、0.70mmol)の溶液に、0℃で窒素下、PyBrOP (0.16 g、0.35mmol)を加えた。室温で一晩撹拌した後

、反応混合物を酢酸エチルで希釈し、10% KHSO_4 水溶液、飽和 NaHCO_3 水溶液およびブラインで洗浄し、次いで MgSO_4 で乾燥し、濾過し、そして濃縮した。残留物を溶出液として酢酸エチル/ヘキサン (3 : 7) を用いたシリカゲルクロマトグラフィーに付して、TLC上の早い異性体として早いフラクション (0.69 g、36%) を、そしてTLC上の遅い異性体として遅いフラクション (0.75 g、39%) を得た。

^1H NMR (400 MHz, ブラックー, アセトン- d_6) (TLC 遅い異性体) δ :

8.35(s, 1H), 7.48(br, 1H), 7.20-6.70(m, 13H), 5.32(dd, 1H, $J=1.7$ Hz, $J=6.5$ Hz), 4.83(d, 1H, $J=15.3$ Hz), 4.76(d, 1H, $J=8.7$ Hz), 4.10

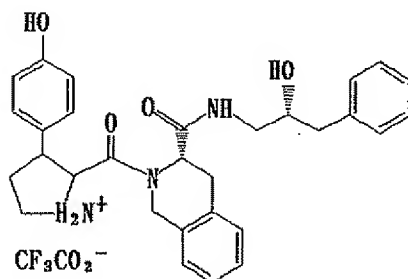
(m, 1H), 3.80(m, 2H), 3.60-3.40(m, 3H), 3.25(m, 1H), 2.85(m, 1H), 2.76(dd, 1H, $J=14.5$ Hz, $J=5.3$ Hz), 2.52(dd, 1H, $J=13.5$ Hz, $J=8.2$ Hz), 2.25(m, 2H), 1.43(s, 9H)

^1H NMR (400 MHz, ブラックー, アセトン- d_6) (TLC 早い異性体) δ :

8.53(m, 1H), 7.94(br, 1H), 7.30-6.70(, 13H), 5.00(m, 1H), 4.80-4.68(m, 1H), 4.25(m, 1H), 3.75(m, 2H), 3.50(m, 2H), 3.45(m, 1H), 3.25(m, 1H), 3.10(m, 4H), 2.55(m, 2H), 2.20(m, 2H), 1.44(2s, 9H)

ステップ2

trans-2-(3-(4-ヒドロキシフェニル)-ピロリジン-2-カルボニル-S-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-3-カルボン酸(R-2-ヒドロキシ-3-フェニル-プロピル)アミドトリフルオロ酢酸塩 (早い異性体) 化合物14Aの合成



trans-2-(3S-{[tert-ブトキシカルボニル-(2R-ヒドロキシ-3-

フェニルプロピル)アミノ]メチル-3,4-ジヒドロ-1H-イソキノリン-2-カルボニル)-3-(4-ヒドロキシフェニル)-ピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル(0.069 g、0.12mmol)をジオキサン(5 mL)中の4 N塩酸に溶解した。この溶液を室温で0.5時間攪拌した。溶媒を蒸発させた。残留物をグラジエント条件下[水中、0.1%(w/v)トリフルオロ酢酸(TFA)/アセトニトリル中、0.1%(w/v)TFA(80

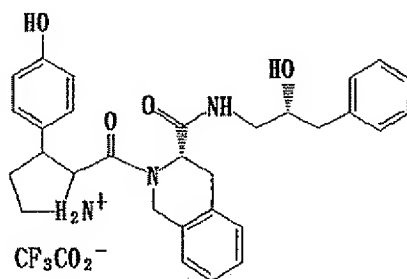
/20~50/50、流速3mL/min]、Vydac C18カラムによるHPLCにより精製し、続いて減圧下で凍結乾燥して、所望の生成物を白色粉末として得た(0.027 g、38%)

。

LRMS、 m/z MH^+ 500.6、 $[C_{30}H_{34}N_3O_4]^+$ 理論値 500.6

ステップ2

trans-2-(3-(4-ヒドロキシフェニル)-ピロリジン-2-カルボニル-5-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-3-カルボン酸(R-2-ヒドロキシ-3-フェニルプロピル)アミドトリフルオロ酢酸塩(遅い異性体)化合物14 Bの合成



trans-2-(3S-{[tert-ブトキシカルボニル-(2R-ヒドロキシ-3-フェニルプロピル)アミノ]メチル-3,4-ジヒドロ-1H-イソキノリン-2-カルボニル)-3-(4-ヒドロキシフェニル)-ピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル(TLC早い異性体)(0.069 g、0.12mmol)をジオキサン(5 mL)中の4 N塩酸に溶解した。この溶液を室温で0.5時間攪拌した。溶媒を蒸発させた。残留物をグラジエント条件下[水中、0.1%(w/v)トリフルオロ酢酸(TFA)/アセトニトリル中、0.1%(w/v)TFA(80/20~50/50、流速3 m

L/min]、Vydac C18カラムによるHPLCにより精製し、続いて減圧下で凍結乾燥して、所望の生成物を白色粉末として得た (0.028 g、38%)。

LRMS、 m/z MH^+ 500.6、 $[C_{20}H_{34}N_3O_4]^+$ 理論値 500.6

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/SE 97/00315

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER		
IPC6: C07K 5/065, A61K 38/33 According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED		
Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)		
IPC6: C07K		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
SE,DK,FI,NO classes as above		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)		
REG, CA		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	Analgesia, Volume 1, No 4-6, 1995, P.W. Schiller et al, "Four different types of opioid peptides with mixed u agonist/alpha antagonist properities" page 703 - page 706	1-20
P,X	WO 9606855 A1 (ASTRA AKTIEBOLAG), 7 March 1996 (07.03.96)	1-20
A	WO 9415959 A1 (AKTIEBOLAGET ASTRA), 21 July 1994 (21.07.94)	1-20
<input type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input checked="" type="checkbox"/> See patent family annex.		
* Special categories of cited documents: "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier document but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance: the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance: the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "A" document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search		Date of mailing of the international search report
19 June 1997		24.06.97
Name and mailing address of the ISA/ Swedish Patent Office Box 5055, S-102 42 STOCKHOLM Facsimile No. +46 8 666 02 86		Authorized officer Carolina Gómez Lagerlöf Telephone No. +46 8 782 25 00

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

03/06/97

International application No.

PCT/SE 97/00315

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 9606855 A1	07/03/96	AU 3401695 A	22/03/96
		CA 2197566 A	07/03/96
		EP 0776332 A	04/06/97
		FI 970823 A	27/02/97
		IL 114664 D	00/00/00
		NO 970889 A	27/02/97
		SE 9402880 D	00/00/00
		ZA 9506561 A	29/02/96
WO 9415959 A1	21/07/94	AP 508 A	22/07/96
		AP 9400605 D	00/00/00
		AU 653467 B	29/09/94
		AU 3412593 A	03/08/93
		AU 5844894 A	15/08/94
		BR 9305761 A	28/01/97
		CN 1096515 A	21/12/94
		CZ 9501711 A	11/09/96
		DE 69309893 D	00/00/00
		EP 0621915 A,B	02/11/94
		EP 0678099 A	25/10/95
		FI 943431 A	20/07/94
		FI 953302 A	04/07/95
		HU 72597 A	28/05/96
		HU 9502041 D	00/00/00
		IL 108169 D	00/00/00
		JP 7503042 T	30/03/95
		JP 8505386 T	11/06/96
		NO 942718 A	20/07/94
		NO 952650 A	30/08/95
		NZ 259597 A	26/07/96
		PL 309778 A	13/11/95
		SE 9300012 D	00/00/00
		SI 9400005 A	31/12/94
		SK 83995 A	04/09/96
		US 5602099 A	11/02/97
		ZA 9400055 A	05/07/94

フロントページの続き

(51)Int.Cl. ⁷	識別記号	F I	ターマコード (参考)
C 0 7 D 401/06		C 0 7 K 5/065	
C 0 7 K 5/065		A 6 1 K 37/02	

(81)指定国 EP(AT, BE, CH, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, L U, MC, NL, PT, SE), OA(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, ML, MR, NE, SN, TD, TG), AP(KE, LS, MW, SD, S Z, UG), UA(AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CU, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, GB, G E, HU, IL, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, P L, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, TJ, TM, TR, TT, UA, UG, US, UZ, VN, YU